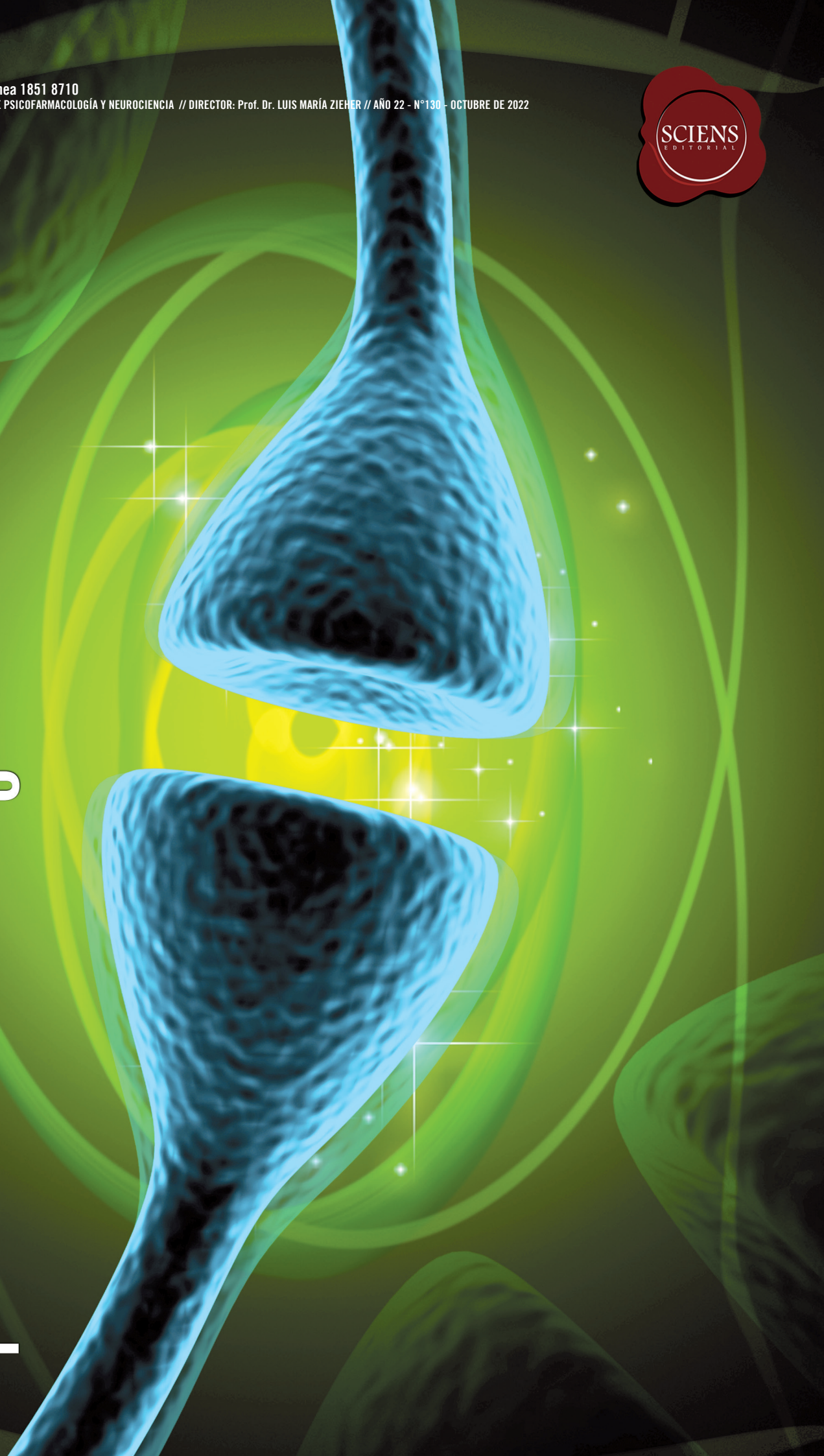


ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 22 - N°130 - OCTUBRE DE 2022



psicofarmacología 130



Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de la depresión

Prof. Dr. Luis María Zieher, Dr. Diego Cohen

12 | N-Acetilcisteína: relación entre mecanismos de acción y probables usos en trastornos neuropsiquiátricos

Dr. José Alberto Angemi

21 | Proteína C reactiva en Psiquiatría: ¿Es un posible biomarcador en la depresión?

Dr. Alexis Mejías Delamano, Dr. Santiago Muñoz, Dr. Alejandro Serra

26 | Pródromo de trastorno bipolar pediátrico. Clínica y tratamiento

Dra. María Florencia Iveli

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, titulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brío María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martin J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. Corrección de estilo y gramatical Virginia Cinquegrani.

Prof. Dr. Luis M. Zieher, Dr. Diego Cohen

1. Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.
2. Especialista en Psiquiatría. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Doctor en Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Docente Autorizado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Jefe de Servicio Interino Hospital JT Borda.
Scholar Visitor University College Londres (UK).

Fecha de recepción: 12 de mayo de 2022
Fecha de aceptación: 27 de junio de 2022

La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de la depresión

Resumen

En este trabajo, se presenta un paradigma del modelo de procesamiento en redes por niveles en el sistema nervioso central (SNC) para comprender uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos de los trastornos depresivos. Se conceptualiza el conectoma como la descripción completa de las conexiones estructurales entre elementos del sistema nervioso. Integrado por centros neuronales y sus conexiones hacia otros nodos, el conectoma se autoorganiza en módulos que pueden verse afectados en ciertas patologías como la depresión. Las investigaciones comprueban en animales y hasta cierto punto en humanos que los antidepresivos producen modificaciones en la plasticidad neuronal, mediante un proceso en el cual las redes neuronales, dependientes de la actividad, reajustan su estructura para representar de mejor manera el medio interno, el entorno y de esta manera modificar patrones cognitivos, afectivos y ejecutivos que permiten un equilibrio en el sí mismo y una mejor relación con el mundo externo.

Se explica la configuración de sistemas afectivos, cognitivos y de default como organizadores básicos de conductas que configuran la salida del cerebro. En este sentido se analiza la hipótesis de *Sheline* de la hiperconectividad de estos sistemas en la depresión y la normalización de dicha hiperconectividad mediante la administración de antidepresivos (citalopram en el modelo de investigación). Finalmente se explora el rol de uno de los *hubs* representado por la Habénula que funcionaría un estado de hiperconectividad en ciertos estados depresivos.

Palabras clave

Conectoma – Sistemas neuronales – Red neuronal – Depresión – Antidepresivos.

Zieher LM, Cohen D. "La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de la depresión". *Psicofarmacología* 2022;130:4-11.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

La depresión es una enfermedad de alta prevalencia, Lam (1) considera que una de cada siete personas tendrá un episodio depresivo en su vida, de estas un gran número padecerá una evolución recurrente y/o crónica, afirma que en la actualidad la depresión es el desorden con mayor cantidad de

años vividos en discapacidad. Las tasas de prevalencia pueden variar según la región o país, por ej. en EE.UU. es de 8,3 % anual, mientras que en Japón es de 2.2 % anual. Se estima que la depresión representa entre el 1.3 % al 4, 4% de todas las muertes prematuras y por discapacidad en el mundo. Respecto al género, la prevalencia de depresión mayor durante la vida es de 1,6 a 3.1 veces más frecuente en mujeres que en

hombres. La depresión en mujeres comienza en la pubertad, el agravamiento puede coincidir con la menstruación. La edad promedio para la presentación de la depresión varía de 24 a 35 años, con una edad media de 27 años, actualmente la depresión puede presentarse a edad más temprana, por ejemplo, 40 % de los pacientes deprimidos, tienen su primer episodio a los 20 años. Por otra parte, la respuesta al tratamiento farmacológico alcanza a cerca del 60 % de los pacientes con DM (depresión mayor). En el tratamiento de la DM, los antidepresivos (AD), son efectivos en un porcentaje cercano al placebo, por tanto, la respuesta a placebo es alta alrededor del 35-45 % (2). El estudio STAR*D (*sequence treatment alternatives to relieve depression*, por sus siglas en inglés), muy citado, muestra resultados decepcionantes si se analizan en detalle las tasas de remisión (2-4). En la fase 1 del estudio, solo el 17,8 % de los pacientes tratados con citalopram obtuvieron remisión, y no padecieron recaídas confirmadas en una o más de las 12 evaluaciones propuestas. Luego de las cuatro fases de combinación de tratamientos, la tasa acumulada de pacientes sin una recaída confirmada mejora únicamente hasta el 23,5 %, si se suman los abandonos, solamente un 2,7 % obtienen un valor en las escalas del protocolo de remisión tras las cuatro fases de tratamiento. La situación actual informa por ej. que la combinación de AD entre sí y con otros fármacos son la categoría de fármacos más utilizada en EE.UU. donde son usados por el 13 % de la población (5). Teniendo en cuenta las limitaciones actuales de la respuesta a ATD IRSS (inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos) el costo monetario de nuevos tratamientos, como la administración intranasal de esketamina o los tratamientos no farmacológicos como la estimulación vagal o la estimulación magnética transcraneal consideramos que es de difícil acceso en la atención primaria, creemos que es necesario conocer con el mayor detalle posible los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al episodio depresivo y cómo pueden ser corregidos por los AD.

Por lo tanto el objetivo principal de este trabajo es demostrar mediante la teoría de la organización de redes, la disrupción, mal funcionamiento o desconexión de ciertos circuitos y su influencia en la enfermedad depresiva, a niveles macroscópicos organizados en regiones, y a niveles microscópicos organizados en redes con sus correspondientes núcleos de origen y su interconectividad a fin de emplear este modelo para comprender uno de los componentes de la neurofisiopatología de un desorden frecuente como la depresión.

La moderna neurociencia de sistemas reúne y comparte conceptos, técnicas y conclusiones que provienen: a) de la teoría de los grafos o teoría de las gráficas; b) de la teoría de los sistemas dinámicos complejos (no lineales) y; c) de las mecánicas estadísticas. Las herramientas de los grafos permiten analizar miles de millones de datos en forma rápida. La teoría de los grafos es una antigua rama de las matemáticas iniciada en 1736 por L. Euler (1707-1783) para solucionar el problema de los “7 puentes de la ciudad de Königsberg”, centrada en representar un conjunto complejo de interrelaciones (redes) que incluye: a) nodos, vértices (“*hubs*”) y b) co-

nexiones (bordes, líneas o “*edges*”) entre ellos. La idea matriz como sucede en las matemáticas es su generalización para representar a través de los nodos y sus lazos una gama amplia de entidades totalmente distintas, pero con propiedades similares en su conectividad por ejemplo una ciudad y sus redes de interconexión (subtes, buses, trenes, etcétera).

En sus orígenes, la teoría de grafos se aplicaba a modelos ordenados, simples o determinísticos, hacia fines del siglo XX, se utiliza dicha teoría al análisis de sistemas complejos que son al mismo tiempo ordenados y azarosos. Los grafos pueden representar redes neuronales (6). Surge así el concepto de redes de pequeño mundo, con nodos centrales y subsidiarios que procesan distinto tipo de información y se integran entre sí con lazos cortos que permiten conformarse en pequeños volúmenes (6). En el desarrollo de los nuevos nodos y sus lazos se tienden a unir a los preexistentes que tienen muchas conexiones y el grado de distribución de las redes resultantes, en escala libre, puede describirse a través de una ley de poder.

Las redes cerebrales, proveen las bases fisiológicas del procesamiento de información y de las representaciones mentales. Los sistemas de redes comparten cierta similitud dentro de su extrema complejidad, la cual es dinámica ya que se autoorganizan permanentemente mediante procesos de plasticidad que incluyen: a) la formación de nuevas neuronas; b) la génesis del cilindro eje o neurita; c) la remodelación de las conexiones mediante múltiples mecanismos que actúan mediante parámetros temporales rápidos y lentos cuyo resultado final es la remodelación cerebral.

Integración de niveles en el SNC: síntesis

Los sistemas complejos como el SNC, al alcanzar un orden que parte de la interacción de sus elementos, se autoorganizan al superar cierto umbral en base a estructuras de niveles por estratos, siendo un nivel superior a otro nivel inferior, las interacciones entre los elementos de un nivel dado originan nuevos tipos de elementos en otro nivel más alto los que se comportan habitualmente de una manera muy diferente y con una dinámica propia, por ej. el pasaje de las moléculas a las macromoléculas desde allí a las células, de estas a los tejidos, de estos a los órganos y sistemas en el nivel de organismo como considera M. Bunge (1919-2020) y retoma Zieher en uno de sus trabajos (7, 8-12).

Para continuar siendo viable, un sistema complejo deberá organizarse de manera permanente, balanceando sus diversas presiones internas y externas con la finalidad de cambiar y adaptarse, pero intentando siempre mantener su organización esencial.

Al comienzo, los cambios son internos, algunos elementos solo interactúan con estructuras vecinas (comunicación parácrina) acoplándose funcionalmente y formando una subestructura funcional local; pero pronto este orden se va propagando globalmente a todo el sistema por comunicación a distancia, nerviosa o humoral.

Esta propagación del orden se autoreforza por retroalimen-

tación positiva y solo se detiene cuando todos los elementos se han acoplado, el sistema se estabiliza y la retroalimentación se vuelve mayoritariamente negativa con lo cual neutralizará cualquier pérdida de organización: estabilización dinámica u homeóstasis, pero cuando se produce una modificación en el entorno (externo o interno), los elementos que directamente interactúan con él, tendrán que acoplar sus respectivas estructuras funcionales: alostásis o cambio alostático (13). Este orden se propagará hacia adentro hasta que el sistema completo se acople a la nueva situación. Los cambios alostáticos pueden perpetuarse por fenómenos rápidos o lentos de plasticidad o bien, una vez eliminada la fuente de cambio, retornar a la situación homeostática previa (13, 14).

Conectividad en el SNC

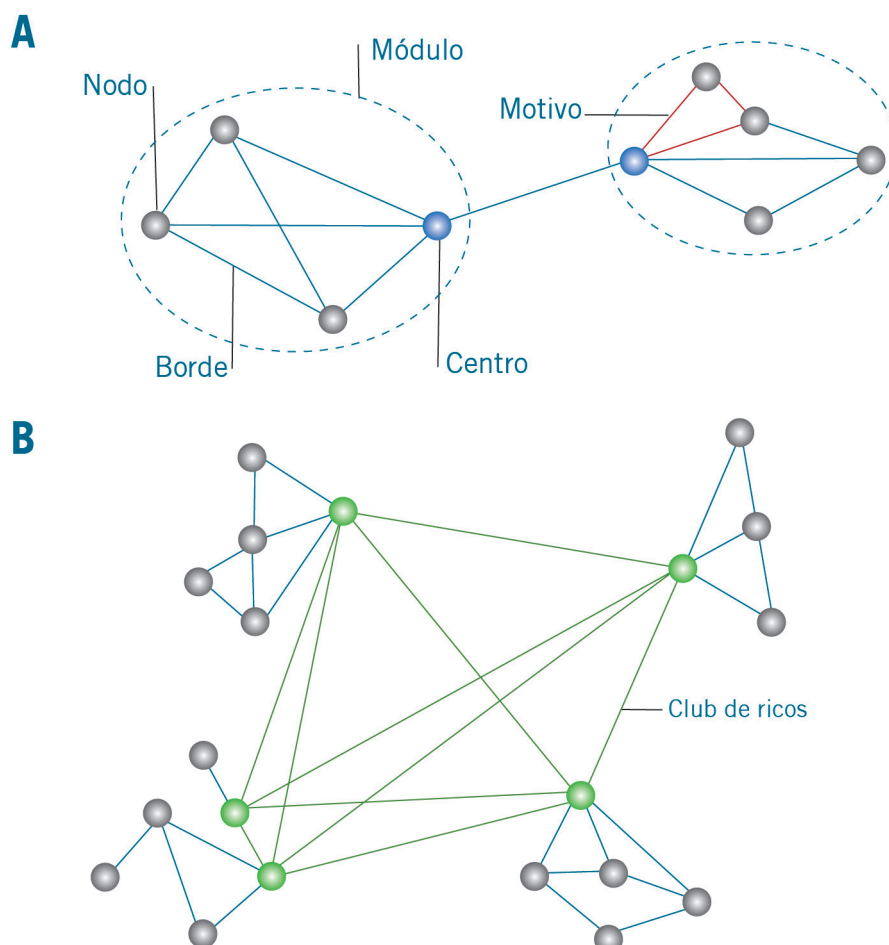
El conectoma es la descripción completa de las conexiones estructurales entre elementos del sistema nervioso (Figura 1). Las “gráficas” son modelos simples de un sistema basados en un conjunto de nodos (*hubs*) y márgenes o bordes (*edge*) que representan interacciones o conexiones entre nodos (6, 15).

La topología aplicada a una red, marca el patrón de dichas interconexiones, definidos por las relaciones de nodos y bordes. Los nodos pueden ser topológicamente importantes como nodos centrales o poseer grados variables de centralidad de acuerdo con el número de bordes o el grado de centralidad entre nodos (13, 16).

La robustez es el grado de resiliencia de una red para afrontar “lesiones”, como la remoción de nodos o bordes en sus propiedades topológicas. Las redes así establecidas tienen dos propósitos importantes: una tendencia a minimizar el costo físico y metabólico del cableado de la red (promoviendo la formación de circuitos y módulos locales) y en segundo lugar la necesidad de invertir recursos en las cualidades de la red que permiten promover la eficiencia de esta. La topología aplicada a una red, marca el patrón de dichas interconexiones, definidos en las relaciones de nodos y bordes (15, 16). Las proyecciones axonales largas entre neuronas alejadas resultan menos probables y más costosas, tanto en términos materiales (proteínas, organelas, etcétera) como energéticos (6, 7). Es por ello que, a lo largo de la evolución, se ha tratado de minimizar el volumen del cerebro y el largo axonal, creándose

Figura 1

Representación esquemática del conectoma



Adaptado de ref. 6,13.

las redes y microcircuitos de pequeño mundo, estas últimas han sido caracterizadas en redes cerebrales de la formación reticular del tallo cerebral de los vertebrados (7, 13, 15).

Hipótesis del nexus dorsal en depresión

Sheline y col. (17, 18) presentan un enfoque novedoso de la conectividad cerebral en los trastornos depresivos. Mediante el uso de técnicas neuroimagenológicas que miden la conectividad funcional en estado de reposo, han permitido comprender las conexiones intrínsecas del cerebro en la DM, usando resonancia magnética funcional (fMRI). Con esta técnica, se han estudiado regiones y redes, en particular, las involucradas en el procesamiento de tareas, su evaluación y ejecución. Un sistema importante es la red de control cognitiva (*control cognitive network* por sus siglas en inglés, CCN) donde se detectaron anomalías relacionadas con depresión en tareas de toma de decisiones y resolución de conflictos. En algunos estudios se detectaron aumentos de la conectividad “efectiva” en pruebas de tareas entre la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) y el cíngulo anterior (AC) en la depresión. Un segundo sistema es la red que funciona en modo de defecto DMN (*default mode network*, DMN por sus siglas en inglés) definida funcionalmente por su conducta coordinada con mayor actividad en reposo y disminución en las tareas dirigidas a objetivos. La DMN es importante en procesos autorreferenciales que incluyen las saliencias de claves internas y externas, el recordar el pasado y planificar el futuro. Sheline y col. (17, 18) encuentran mayor conectividad relacionada con depresión en tareas que involucran regulación emocional en regiones mediales que corresponden a las áreas de Brodmann (AB) 8 y AB 9 que topográficamente ligadas al giro frontal dorsal en la depresión (autoinspección y regulación emocional). Un tercer sistema es el que conforma la red afectiva (*affective network* por sus siglas en inglés AN) con las respectivas conexiones de las divisiones afectivas en la corteza cingulada anterior (CCA) pre y subgenuales involucradas en el procesamiento emocional y sus conexiones con el hipotálamo, la amígdala y otras estructuras límbicas relacionadas con las emociones y el estado de ánimo con funciones viscerales y sus manifestaciones clínicas como el miedo, la vigilancia y la regulación autonómica-visceral (17). Usando fMRI en estado de reposo y midiendo las fluctuaciones espontáneas de menos de 0.1 Hz en la señal BOLD (*blood oxygen level-dependent signal fluctuations during activity*, por sus siglas en inglés) encontraron coherencia dentro de las redes específicas corticales y subcorticales aun en zonas anatómicamente distantes en ausencia de tareas pudiendo detectar y determinar la correlación con depresión en las tres diferentes redes: CCN, DMN y AN. Comparando sujetos depresivos y controles, cada una de estas tres redes, muestran aumentada conectividad en pacientes con depresión en una misma región de la corteza dorsomedial prefrontal bilateral (DMPFC). En los pacientes con depresión, la conectividad medida por fMRI, se encuentra dramáticamente incrementada en amplias regiones (16, 17,

18) de cada una de las tres redes y las mismas confluyen en una región que denominan nexus dorsal (*dorsal nexus* por sus siglas en inglés, DN). Usando fMRI en estado de reposo y midiendo las fluctuaciones espontáneas de menos de 0.1 Hz en la señal BOLD, encontraron coherencia dentro de las redes específicas corticales y subcorticales, aun en zonas anatómicamente distantes en ausencia de tareas pudiendo detectar y determinar la correlación con depresión en las tres diferentes redes: CCN, DMN y AN (16-18).

Comparando sujetos depresivos y controles, cada una de estas tres redes, muestran conectividad aumentada en la DM) en una misma región de la DMPFC bilateral. En sujetos con DM, la conectividad medida por fMRI, se encuentra dramáticamente incrementada en amplias regiones de cada una de las tres redes (Figura 2).

El ND comprende:

- La región medial del AB 9
- Una porción de la CCA (AB 32)
- Una pequeña porción de la región medial del AB 8

Estos hechos, permitirían explicar con un solo modelo como síntomas tan diferentes en su origen coexisten en la semiología de la DM:

- Deficiente capacidad para encarar las tareas cognitivas
- Rumiación
- Aumento del foco en sí mismo (esquemas autorreferenciales)
- Vigilancia aumentada
- Desregulación emocional, visceral y autonómica

EL ND cumple un rol crítico, vía “cableado caliente” (*hot wiring*) en las tres áreas que confluyen en esa región y sugieren los autores que la disminución de la conectividad a nivel del ND podría representar un blanco potencial de tratamientos los antidepresivos (17, 18).

En la Universidad de Zurich, Scheidegger y col. comprueban que la ketamina i.v. (45 min. de S-ketamina 0.25 mg/kg) reduce la conectividad del ND con efecto máximo a las 24 hs. de la infusión, en concordancia con su máximo efecto antidepresivo (19). Los mismos autores midiendo la conectividad en estado de reposo luego de la privación de sueño, también encuentran disminución del *hot wiring* a nivel de ND (20). En estudios de privación de sueño, se encontró también que la actividad aumentada antes del tratamiento, en CCA se redujo luego del tratamiento exitoso por privación del sueño, se correlacionó con actividad aumentada metabólica en la DLPFC lo que estaría indicando un aumento del control *top-down* del procesamiento emocional negativo, bien fundamentado por Beck y colaboradores, y relacionado con el procesamiento de la “tristeza” (21).

Esta hipótesis del ND se corrobora también a los 7 días de la administración de citalopram mediante disminución de la actividad previamente aumentada de la actividad del ND (22). Todos estos modernos estudios reafirman plenamente la “hipótesis de redes” de Castren, a treinta años de su for-

mulación, con resultados científicos sólidos que muestran el avance de la neurociencia de sistemas y sus proyecciones, para poder comprender la variada signo-sintomatología de la depresión y encarar científicamente su tratamiento (23, 24). La hipótesis de Castren, parten de las investigaciones que comprueban en animales y hasta cierto punto en humanos que los antidepresivos producen modificaciones de la plasticidad neuronal, mediante un proceso en el cual las redes neuronales, dependientes de la actividad, reajustan su estructura para representar de mejor manera el medio interno y el entorno (13). Castren sostiene en términos generales que los trastornos del humor se encuentran asociados a cambios estructurales en la red neuronal, que conducen a déficits en el procesamiento de la información. La red neuronal se modifica mediante la experiencia a punto de partida de la recepción de *input* ambientales pero que deben ocurrir en períodos críticos de tiempo a la manera de ventana de oportunidades, es así como los cambios resultan variables y dependientes de la experiencia, las modificaciones en la plasticidad, se producirían en etapas casi siempre fijas. Fuera de estos períodos críticos la plasticidad se encuentra confinada a cambios en las conexiones sinápticas. Luego del cierre del mencionado período crítico, la plasticidad se torna más restringida y se basa en el fortalecimiento de las sinapsis existentes, mediante el proceso de potenciación a largo plazo (LTP) o se debilitan mediante el proceso de depresión a largo plazo (LTD).

Para Castren, resulta claro que la recuperación de la depresión no es consecuencia de la concentración de aminas biógenas o de la expresión genética. La depresión refleja cambios estructurales y plásticos en las redes neuronales específicas que intervienen en la adaptación a las condiciones ambientales. La depresión resultaría de disfunciones o cambios estructurales en las redes neuronales, que guían la conducta relacionada con el humor para adaptarse apropiadamente y en forma óptima a los *inputs* que provienen del entorno que se ve reflejada en la latencia de aparición de los efectos de los antidepresivos (AD) (13).

En opinión de Castren, los AD, inician un proceso de ajuste en la red, estas se reajustan para representar mejor el medio externo y el interno, por ejemplo, la fluoxetina favoreciendo la reactivación de procesos de plasticidad, esta acción de la fluoxetina depende de la activación de períodos críticos para procesos de plasticidad que luego redundan en la recuperación funcional de una red que se configuró de manera aberrante durante el desarrollo posnatal (24).

En síntesis respecto de la red neuronal, los AD (junto con las psicoterapia), actuarían configurando una red del período “juvenil”, tomando nuevamente el ejemplo de la fluoxetina, la neo remodelación funcional y estructural que produciría esta droga, ocurre induciendo procesos de plasticidad en regiones cerebrales relacionadas en parte con el procesamiento de las emociones, la fluoxetina produciría plasticidad en la amígdala basolateral reminiscentes de aquellos que se presentan en individuos más jóvenes. En síntesis, la hipótesis de redes aplicada a la depresión propone que los antidepresivos logran

el efecto terapéutico mediante un proceso gradual en el cual el aumento de plasticidad inducido por estas drogas facilita la reorganización de redes corticales que permiten ajustarse mejor a las experiencias ambientales (24).

Habénula: breves nociones de la neuroanatomía

La habénula (Hb) es una estructura cerebral filogenéticamente muy antigua presente en la gran mayoría de los vertebrados. Es un área pequeña que forma parte del diencefalo, ubicada en el extremo posterior dorso medial del tálamo y se divide en habénula medial (MHb) y lateral (LHb). La glándula pineal se fija al diencefalo, en cuya base dos pequeñas protuberancias, una de cada lado, forman la Hb que junto con la glándula pineal conforman el epitálamo. Tiene conexiones recíprocas con la glándula pineal y recibe eferencias del sistema límbico y de los ganglios basales principalmente a través de la estría medular. El epitálamo se apoya sobre el tálamo.

La LHb, tiene conexiones bilaterales con el eje HPA y se encuentra relacionada con las emociones, las cogniciones, el procesamiento del estrés, en la regulación del sueño, el procesamiento de recompensas, los ritmos circadianos y biológicos asociados a la regulación de la neurotransmisión monoamínica (24).

El fascículo retroflexo (también conocido como tracto habénulo-interpeduncular) conforma la salida de la Hb proyectando a las áreas del cerebro medio involucradas en la liberación de dopamina: sustancia nigra pars compacta (SNc) y área tegmental ventral (VTA) y de serotonina (5-HT): núcleos del rafe medial (MRN) y núcleos del rafe dorsal (DRN). Las eferencias de LHb son mayormente mediadas por el núcleo tegmental rostromedial (RMTg). Las neuronas de la MHb proyectan al núcleo interpeduncular que entre otras áreas proyecta vía neuronas glutamatérgicas al MRN y DRN. Tanto LHb como MHb controlan la liberación de 5-HT. Todas estas redes, indican que la Hb actúa como nodo para las relaciones entre el prosencéfalo o cerebro anterior con las regiones del cerebro medio que regulan las emociones. En ese sentido las manipulaciones de la habénula (lesiones) derivan en alteraciones conductuales en relación con:

- Dolor
- Estrés
- Ansiedad
- Sueño
- Recompensa
- Disfunciones motoras y cognitivas

En relación con las vías DA vinculadas a la predicción de recompensas, la actividad de la Hb se incrementa cuando la recompensa es menor a la esperada, mientras que las mayores a la esperada producen una inhibición. También la Hb aparece hiperactiva en RNM y PET (tomografía por emisión de positrones) en pacientes con DM al igual que en voluntarios

normales que reciben un *feedback* negativo por haber fallado en la performance de una tarea.

Rol de la hipótesis y sus conexiones en la depresión

Los animales con lesiones en la Hb son hiperactivos, distraíbles y realizan conductas motoras precoces (inadecuadas) medidas en tiempo de reacción a la tarea, lo que se vincula con las conexiones indirectas de la MHb con SNc y VTA. La estimulación eléctrica de la Hb en animales inhibe la actividad DA en SNc y VTA, esto produce inmovilidad y la clásica tríada: lucha, huida o relajación generando una reacción de congelamiento (*freezing*) ante estímulos aversivos.

La activación inducida por el estrés agudo sobre la MHb es mediada por respuestas inmunes reflejadas en niveles aumentados de la citoquina proinflamatoria interleuquina 19 (IL-18, estrés por restricción). En el estrés repetido en monos se estimulan las neuronas de la LHb (y se inhiben los de la MHb por inhibición de las neuronas DA en SNc y VTA). Lo mismo sucede en un modelo congénito de no respuesta (*helpless*) frente a repetidos estímulos aversivos que como es bien conocido representa un modelo animal de depresión. La LHb, expresa receptores para CRH, pero se desconocen sus acciones, resulta probable que intervengan en la respuesta al estrés ya mencionado y la relación de este último con los estados depresivos (25).

En ratas, las neuronas de la Hb resultan hiperactivas como en otros modelos de depresión, por ejemplo, la administración de alfa-metil p-tirosina y abstinencia crónica a anfetaminas, las lesiones de la Hb en ratas reducen las conductas de tipo depresivo, estas evidencias llevan a la proposición del uso de la estimulación cerebral profunda a fin de manipular la actividad de la Hb (un caso exitoso de su uso en la depresión refractaria en humanos).

Por otra parte, las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, proyectan hacia la LHb utilizando CRH como neurotransmisor. Durante las situaciones de estrés y experiencias adversas, tanto la LHb como el eje HPA se activan concomitantemente.

En relación con el sueño, al tener la Hb conexiones recíprocas con la glándula pineal y los ganglios de la base, la Hb inhibe las neuronas DA del VTA y SNc, lo que lleva a la supresión de la actividad motora, por otra parte, la hiperactividad de la Hb también suprime la actividad motora en momentos de vigilia. Por otra parte, la mayor actividad de la Hb, aumenta la actividad REM (*rapid eye movements* por sus siglas en inglés) y el sueño de ondas lentas presentes en algunos pacientes con depresión (25).

Las evidencias experimentales sostienen que la hiperactividad de la LHb, que es un centro antirecompensa, se encuentra vinculada a la depresión al producir disminución de la actividad de las redes DA y 5-HT, que se manifiestan clínicamente como anhedonia, sentimiento de desamparo y un foco aumentado en el recuerdo de situaciones negativas. La

habilidad para actualizar las expectativas del ambiente basadas en recompensas y estímulos aversivos refleja importantes mecanismos de supervivencia relevantes para la capacidad de adaptación a circunstancias cambiantes.

Teóricamente si un individuo vive en un ambiente constantemente aversivo e invalidante bajo condiciones de estrés crónico, se puede comprobar una tendencia de la Hb a descargar en forma frecuente a lo largo del tiempo, traducido clínicamente, esta desregulación neurofisiológica contribuye a percibir un entorno en modo predominante negativo. La Hb descarga con mayor frecuencia cuando existe una discordancia entre las expectativas generadas por el individuo y su confirmación con *inputs* provenientes del entorno. Cuando una respuesta de recompensa es menor a la expectativa generada por consumación de esta, la tasa de descarga de la MHb aumenta con la subsiguiente inhibición de la descarga de las neuronas DA que desde el cerebro medio se dirigen al núcleo accumbens estructura límbica fundamental en las conductas de recompensa, esta situación, conduce a un posible estado depresivo (25). Por el contrario, si la respuesta esperada de recompensa es equiparable o supera las expectativas del individuo la actividad de la Hb disminuye y conduce a mayor frecuencia de descarga de las proyecciones DA hacia el núcleo accumbens, esta actividad diferencial de los estímulos y las respuestas de la Hb, es esperable que nos “enseñe” hacia la obtención de dicha recompensa y la disminución de la anhedonia síntoma característico, aunque no específico de la depresión.

Otros estudios en humanos (25) muestran mayor actividad de la Hb en un escenario en el que se tienen malas expectativas.

Nota: las referencias acerca del rol de la hipótesis en la depresión comprenden las referencias 25 a 30.

Conclusiones

El proceso total de información en el SNC, se basa en sistemas de redes (*networks*) que poseen propiedades estructurales y funcionales que derivan de su complejidad extrema. Al tratarse de sistemas complejos con propiedades dinámicas no lineales, las redes se autoorganizan en forma permanente para adecuarse tanto a los procedimientos rápidos, como en el caso de las funciones cognitivas o ejecutivas, como a las más lentas, derivada de la capacidad para generar cambios plásticos con la finalidad de adaptarse a las situaciones cambiantes de los entornos externos y el medio interno. El estudio de la conectividad en el SNC, se ha sistematizado por teorías de gráficas, modelos simples de un sistema, basadas en conjuntos de nodos y márgenes de “pequeño mundo” (ni al azar, tampoco con un orden rígido) de modo tal que el conectoma se organiza en los pequeños volúmenes relativos del cerebro permitiendo una eficiencia alta a bajo costo energético dada la corta distancia entre nodos centrales que procesan gran cantidad de información.

Las proyecciones largas entre regiones distantes del SNC, si bien eficaces en las funciones integradores, son costosas con

la finalidad de mantener su metabolismo y estructura y por consecuencia vulnerables tanto en el desarrollo como en patologías, enfocadas en este artículo en relación con la depresión. Se conceptualiza al conectoma como fenotipo intermedio o endofenotipo con características heredables modificables en las distintas etapas de la vida, desde el desarrollo pre y perinatal hasta el envejecimiento. La hipótesis del ND en depresión sugiere alteraciones sistemáticas en la conectividad entre nodos que procesan cognición (CCN), en modo *default* (DMN) y afectividad (AN), con la particularidad que los tres sistemas convergen en una misma estructura de la corteza prefrontal, denominada por Sheline y col. como *nexus* dorsal. Los sistemas mencionados, alcanzan su máximo desarrollo a partir de los seis años de vida y resultan modulados por experiencias; estresores y traumas como puede ejemplificarse en la historia traumática infantil debido a diversas formas de experiencias adversas tempranas, algunas de ellas constituyen factores de riesgo para el desarrollo de psicopatología durante la infancia; particularmente la adolescencia y la adultez.

Los cambios detectados con los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (técnicas de activación cerebral

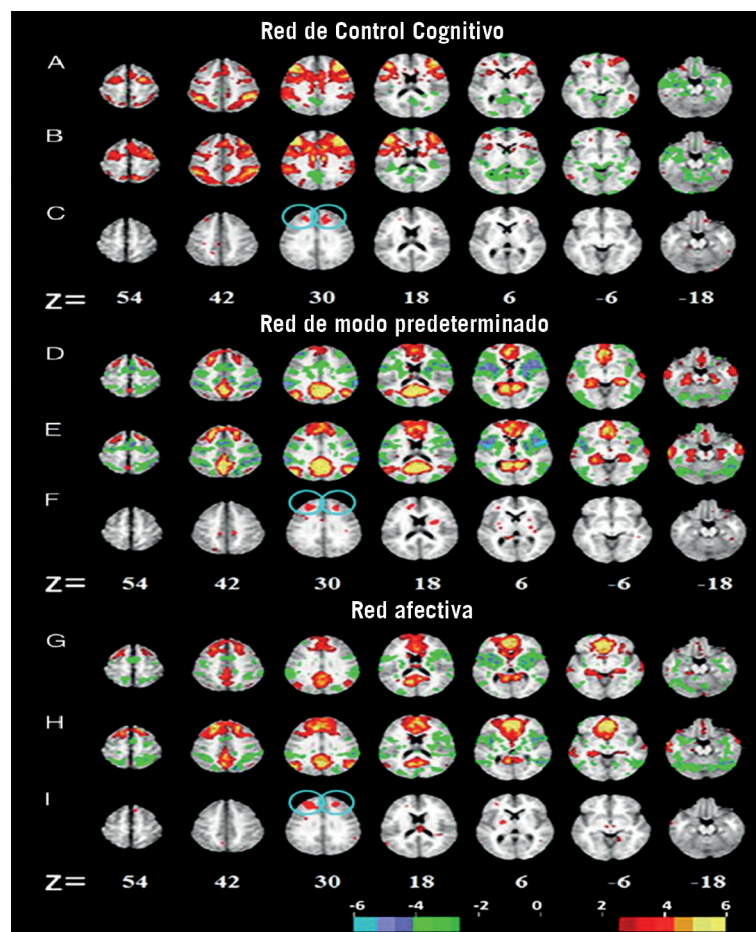
como la estimulación magnética transcraneal) y psicoterapias pueden potenciarse entre sí. Estos tratamientos si bien llevan años empleándose inauguran en las concepciones neurobiológicas de la depresión, indicando la posibilidad de revertirlos con los tratamientos adecuados a cada situación en cada paciente en particular.

Finalmente se presentan datos novedosos acerca de una estructura anatómica del cerebro (HB) y el rol que puede corresponderle en las depresiones. Es una región próxima a la glándula pineal con conexiones regulatorias hacia la vía del rafe (por lo tanto, la descarga de 5-HT) y las vías DA que confluyen hacia el núcleo accumbens y que por tanto regulan respuestas de recompensa. La HB tiene un rol mediador entre la situación actual de un individuo y sus expectativas. La división lateral de la HB tiene receptores para CRH por lo cual podría considerarse una estructura relacionada con el procesamiento del estrés. La depresión en uno de sus tanto modelos neuroquímicos y neurobiológicos se considera como una respuesta al estrés crónico (véase ref. 13).

En modelos animales de experimentación, las neuronas de la HB, resultan hiperactivas al igual que en otros modelos de

Figura 2

Activación del sistema de redes en la depresión



depresión por ej. la administración de alfa-metil p-tirosina y abstinencia crónica a anfetaminas, las lesiones de la Hb en ratas reducen las conductas de tipo depresivo, estas evidencias llevan a la proposición del uso de la estimulación cerebral profunda a fin de manipular la actividad de la Hb (un caso exitoso de su uso en la depresión refractaria en humanos). La división lateral de la Hb (LH), tiene conexiones bilaterales con el eje HPA y se encuentra relacionada con las emociones, las cogniciones, el procesamiento del estrés, la regulación del sueño, el procesamiento de recompensas, los ritmos circadia-

nos y biológicos y la regulación de la neurotransmisión monoaminérgica, todos o algunas de estos sistemas se encuentran relacionados con las conductas depresivas. Por lo tanto, podíamos considerar a la Hb, como un nodo (*hub*) entre otros que interviene en la fisiopatología de la depresión.

Finalmente, la Hb aparece hiperactiva en técnicas imagenológicas de fMRI y PET en pacientes con depresión mayor al igual que en voluntarios normales que reciben un *feedback* negativo por haber fallado en la performance de una tarea.

Referencias bibliográficas

- 1. Lam RW. Depresión. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
- 2. Fábrega AM, Inchauspe Aróstegui JA, Valverde A, Pigott E. Acerca del influyente estudio STAR*D sobre la clínica con antidepresivos: sesgos y resultados. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. 2018; 133:217-238.
- 3. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al. STAR*D. CNS Drugs 2009; 23: 627-647.
- 4. Rush A, Fava M, Wisniewski S, Lavori P, Trivedi M, Sackeim H, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. Controlled Clinical Trials 2004; 25(1):119-142.
- 5. Read J, Gee A, Diggle J, Butler H. The interpersonal adverse effects reported by 1,008 users of antidepressants; and the incremental impact of polypharmacy. Psychiatry Res 2017;256: 423-427.
- 6. van den Heuvel MP, Sporns O. A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity. Nat. Rev. Neurosci. 2019; 20: 435-446.
- 7. Zieher LM. De la neurona a la mente: niveles de acción de los psicofármacos. La integración sistema nervioso central, cuerpo y mente. En: Cohen D. editor. Neurociencia de la neurona a la mente. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2017. p.43-60.
- 8. Bunge M. Emergency and the mind. Neurosci. 1980; 2:501-509.
- 9. Bunge M. From neuron to behaviour and mentation: an exercise in level. In: Pisker MM, Williams W. eds. Information processing in the nervous system. New York: Raven Press; 1980. p. 1-16.
- 10. Bunge M. The mind body problem. Oxford: Pergamon Press 1980.
- 11. Bunge M. From mindless neuroscience and brainless psychology to neuropsychology. Am Theor Psychol. 1983; 3:113-133.
- 12. Bunge M. De la neurona a la mente. Bol. Arg. de psicología. 1990; 3 (3):1- 7.
- 13. Zieher LM. Organización de las redes cerebrales y el conectoma humano. En: Alvaro SA. editor. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª edición. Buenos Aires: Sociedad Iberoamericana de información científica (SIIC); 2016. p 83-92.
- 14. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. Neurobiol Aging 2002; 23: 921-39.
- 15. Sporns, O. Small-world connectivity, motif composition, and complexity of fractal neuronal connections. Biosystems 2006; 85:55-64.
- 16. Zieher LM. Hipótesis de redes en la depresión. En: Zieher LM. Editor. Tratado de psicofarmacología y neurociencia. 1ª edición. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2010. p 79-88.
- 17. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. PNAS 2010; 107(24):11020-5.
- 18. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ et al. The default mode network and self referential processes in depression. PNAS 2009; 106: 1942-47.
- 19. Scheidegger M, Walter M, Lehmann M, Metzger C, Grimm S, Boeker H. et al. Ketamine decreases resting state functional network connectivity in healthy subjects: Implications for antidepressant drug action. PLOS ONE 2012;7(9):e44799.
- 20. Bosch O, Rihm J, Scheidegger M, Landolt H, Stämpfli P, Brakowski J et al. Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans. PNAS 2013;110(48):19597-602.
- 21. Disner S, Beevers C, Haigh E, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. Nat. Rev. Neurosci. 2011; 12, 467-77.
- 22. McCabe C, Mishor Z, Filippini N, Cowen PJ, Taylor MJ, Harmer CJ. SSRI administration reduces resting state functional connectivity in dorso-medial prefrontal cortex. Mol. Psychiatry 2011; 16: 592-594.
- 23. Castrén E. Is mood chemistry? Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6: 241-6.
- 24. Castrén E. Neuronal network plasticity and recovery from depression. JAMA Psychiatry. 2013;70 (9):983.
- 25. Gold PW, Kadriu B. A major role for the lateral habenula in depressive illness: physiologic and molecular mechanisms. Front. Psychiatry 2019; 10:320.
- 26. Okihide Hikosaka The Habenula: from stress evasion to value-based decision-making. Nat. Rev. Neurosci. 2010; 11: 503-513.
- 27. Kun Li. β CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. Science 2013; 341: 1016-1020.
- 28. Proulx C.D., Hikosaka O. y Malinow R. (2014) Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. Nat. Neurosci. 2014; 17:1146-1152.
- 29. Welberg, L. Reining in the habenula? Nat. Rev. Neurosci. 2013; 14(10): 669.
- 30. Lawson R, Nord C, Seymour B, Thomas D, Dolan R, Dayan P et al. Habenula responses during appetitive and aversive conditioning in major depressive disorder. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2022, 85: 8.

N-Acetilcisteína: relación entre mecanismos de acción y probables usos en trastornos neuropsiquiátricos

Resumen

La N-Acetilcisteína es un derivado del aminoácido no esencial cisteína, en la que el grupo acetilo está unido al átomo de nitrógeno. Es un precursor del antioxidante glutatión, a su vez modulador de las vías glutamatérgicas neurotróficas e inflamatorias.

En este artículo se relaciona el mecanismo de acción de esta molécula con su probable utilidad en trastornos neurológicos y psiquiátricos, a saber: síndrome de Down, enfermedades espinocerebelosas, epilepsia mioclónica de Unverricht-Lundborg, adrenoleucodistrofia ligada al X, disquinesia tardía, enfermedades de Parkinson, Huntington y Alzheimer, hemorragia subaracnoidea, ELA, isquemia cerebral focal y lesión cerebral traumática, prevención de daños cerebrales fetales tras infección / inflamación materna, acidemia glutárica tipo I, encefalopatía por fallo renal y diabética, esquizofrenia, trastorno bipolar, adicciones, tricotilomanía, onicofagia, trastorno de excoriación, juego patológico y auto injuria no suicida.

Para dicho fin se realizaron búsquedas en distintas bases de datos: Pub-Med, Google Académico, Medes, Lilacs, DOAJ, PsycINFO y Psiquiatría.com, con las palabras clave descriptas y sus combinaciones.

Palabras clave

N-acetilcisteína – Psiquiatría – Neurología – Mecanismo de acción – Neuroinflamación.

Angemi JA. "N-Acetilcisteína: relación entre mecanismos de acción y probables usos en trastornos neuropsiquiátricos". *Psicofarmacología* 2022;130:12-20.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

La N-Acetilcisteína (NAC) es un derivado del aminoácido no esencial cisteína, en la que el grupo acetilo está unido al átomo de nitrógeno (Figura 1). Es un precursor del antioxidante glutatión (GSH), a su vez modulador de las vías glutamatérgicas neurotróficas e inflamatorias (1, 2).

Originalmente, su uso se basaba en sus propiedades mu-

colíticas y como antídoto de la intoxicación por paracetamol, pero en las últimas décadas se conoce su utilidad en varias entidades psiquiátricas y neurológicas. Activa los sistemas antioxidantes y de óxido nítrico durante el estrés, las infecciones, los ataques tóxicos y las condiciones inflamatorias (3).

Tiene escasos efectos adversos, no vinculado a dosis, como

náuseas, vómitos, diarrea, constipación y gastralgia, contraindicándose en úlcera péptica sangrante. Este perfil resulta muy favorable para su uso (4).

Farmacocinética

Tras la administración de NAC por vía oral la absorción se produce rápidamente, alcanzando concentraciones séricas máximas en 2 a 3 horas. Luego de una dosis de 200 a 400 mg el pico plasmático es de 0,35 a 4 mg/L a los 60-120 minutos. Se desacetila y circula en forma libre ligada a las proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad es de un 5 %, debido a la n-desacetilación en mucosa intestinal y primer paso hepático. Su vida media es de aproximadamente 6 h (11 en niños). Ésta aumenta un 80 % en insuficiencia renal grave y en cirrosis. También se observa un incremento en los niveles plasmáticos de cisteína y glutatión, aspecto relacionado con su propio mecanismo de acción. Difunde de forma rápida a los líquidos extracelulares, localizándose principalmente a nivel de la secreción bronquial. Su volumen de distribución es de 0,33 a 0,47 l/Kg. Se degrada principalmente en hígado (70 %), riñones y pulmones. Su eliminación es renal en un 30 % (clearance de 0,19 a 0,211 L/h) y sus principales metabolitos los aminoácidos cistina y cisteína. Un 50 % circula unida a proteínas por uniones disulfuro (lábiles) o enlaces peptídicos covalentes luego de 4 horas de su administración. Su princi-

pal producto de excreción es el sulfato inorgánico (2, 5).

La NAC es permeable a la membrana celular, por lo que no requiere ser transportada como la cisteína por el sistema alanina-serina-cisteína (ASC), un sistema de transporte de aminoácidos neutros dependiente de Na. Dentro de la célula es rápidamente hidrolizada y convertida en cisteína (6).

Luego de 2 horas de la administración oral de NAC a ratas, la concentración más alta se observó en el riñón y el hígado, seguido de las glándulas suprarrenales, los pulmones, el bazo, la sangre, los músculos y el cerebro. La NACA (NAC acetilada), es un metabolito activo que atraviesa barrera hematoencefálica (2, 7).

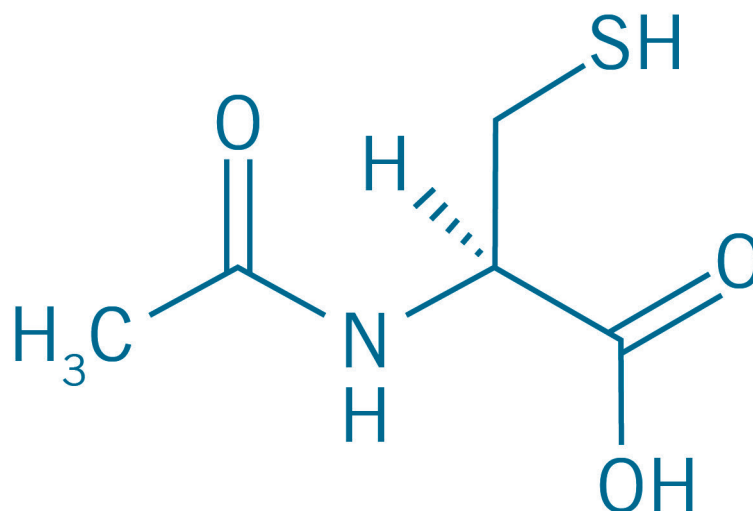
Mecanismos de acción

NAC es un tiol precursor de L-cisteína y GSH reducido. Es fuente de grupos sulfhidrilo en las células y un potente eliminador de radicales libres, ya que interactúa con especies reactivas de oxígeno (ROS) como OH y H₂O₂ (ver lugares de producción en Tabla 1). Estos provocan daños en ADN, lípidos y proteínas por oxidación y peroxidación (1, 2).

El GSH está compuesto por glutamato, glicina y cisteína (Figura 2), siendo la disponibilidad de esta última la que limita su síntesis en situaciones de estrés, por ser la que se encuentra en bajas concentraciones intracelulares. De esta forma, el NAC previene la depleción del GSH. Este posee va-

Figura 1

Estructura química de la N-acetilcisteína



rias acciones sobre el proceso de óxido-reducción (Tabla 2) (2, 8). En su síntesis intervienen las enzimas c-glutamincisteína sintetasa y la GSH sintetasa. La primera es inhibida a través de un mecanismo de *feedback* por el mismo GSH (9).

NAC redujo la activación (fosforilación) temprana de MLK (*Mitogen-activated protein kinase*) 3 y 7, y JNK3 (*c-Jun N-terminal Kinase*) inducida por el beta-amiloide (A β) y proporcionó una capacidad neuroprotectora débil en la apoptosis producto de dicha reacción (10). En ratas se demostró que inhibe a MLK-3 en las primeras etapas de isquemia hipocámpica, mejorando la perfusión (11).

Inhibe a la VLDL (prooxidante) y a la urotensina (vasoconstrictor), evitando así la proliferación de músculo liso vascular (VSMC), previniendo la aterosclerosis. También inhibe el PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas) sérico y la activación de la cinasa regulada simple extracelular estimulada por trombina (ERK2), la JNK1 y la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno p38 (MAPK), así como la expresión de c-Fos (70 %), genes c-Jun (50 %) y JunB (70 %), lo que sugiere mecanismos redox para los efectos protectores de la NAC en pacientes con factores de riesgo vascular importantes. Provoca *down regulation* del receptor de angiotensina II tipo 1, antagonizando el efecto del ARNm de angiotensina II mediada por ROS, contribuyendo a la reduc-

ción de la tensión arterial (12, 13).

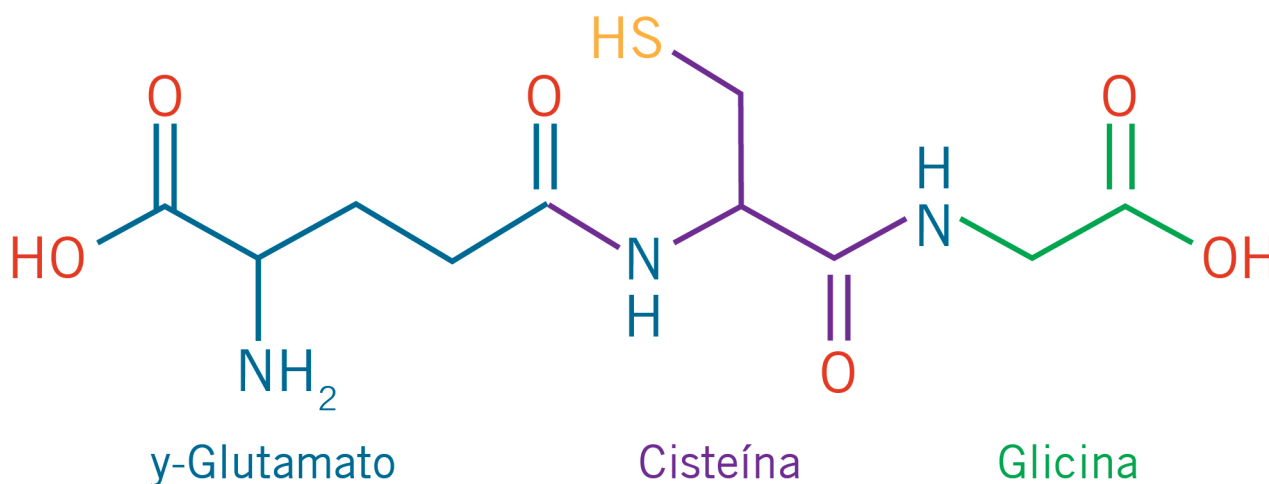
Bloquea la producción de superóxido estimulada por serotonina y la fosforilación de ERK-MAPK en VSMC, reduciendo la proliferación de la capa íntima, e inhibe la inducción por benzopireno (producto de la combustión del cigarrillo) de la ciclooxigenasa 2 (14, 15).

Inhibe en un 60 % la expresión potenciada por homocisteína del receptor lox-1 de ox-LDL en el endotelio y la actividad y expresión de MMP-9 (gelatinasa B) en células espumosas derivadas de macrófagos cargados de lípidos, lo que demuestra su potencial antioxidante sobre placas ateromatosas. Un ensayo clínico demostró que la administración oral diaria de NAC a una dosis de 1,2 g aumentó el GSH y disminuyó los niveles de la molécula de adhesión de células vasculares plasmáticas 1 (VCAM-1) en pacientes diabéticos no insulino-dependientes (16, 17, 18).

Sus propiedades antiapoptóticas se demuestran por varios mecanismos. Aumenta la concanavalina-A inducida por mito-sis, impidiendo la apoptosis de linfocitos B. Bloquea la apoptosis de células endoteliales inducida por lipopolisacáridos (LPS). Bloquea la producción de H₂O₂ inducida por Ox-LDL y la apoptosis de las células endoteliales de la vena umbilical humana. Inactiva la producción de VSMC a través de la inhibición de la producción de colágeno inducida por homocisteína.

Figura 2

Estructura del glutatión



Previene la muerte celular inducida por FNT y trombina. *In vitro* inhibe la apoptosis inducida por arabinósidos a través de la reducción de ROS. También disminuye la producción de GFAP (proteína ácida fibrilar glial) tanto en corteza como en cuerpo estriado y la Iba-1 (proteína de unión al Ca en microglía y macrófagos que induce fagocitosis) en este último (2,19, 20,

21, 22, 23).

Ejerce un efecto modulador sobre NF- κ B, aumentando la acción del I- κ B (inhibidor de NF- κ B) impidiendo su traslocación al núcleo celular. Teniendo en cuenta que el NF- κ B tiene un papel cardinal en la regulación y expresión de genes de respuesta al estrés bajo desafíos inflamatorios y oxidativos, el

Tabla 1

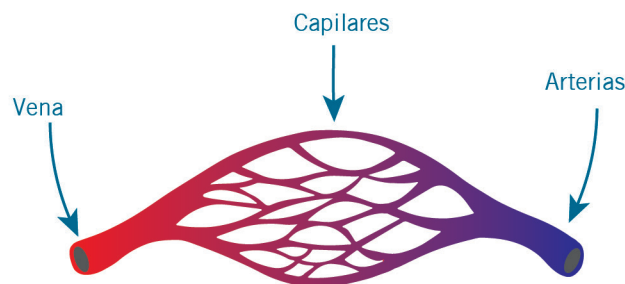
Lugares de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)

Mitocondria:

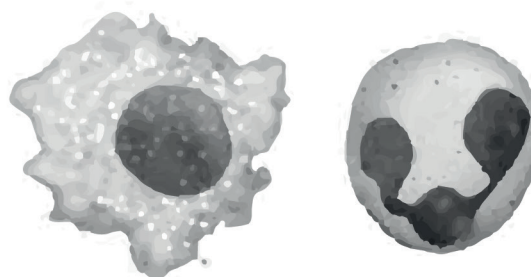
un 2 al 5% del O₂ que pasa por el sistema de transporte de electrones produce superóxido



Interior del sistema capilar



Células inflamatorias



resultado final es la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias (7).

Aumenta la concanavalina-A inducida por mitogénesis al tiempo que inhibe la apoptosis por linfocitos B y la apoptosis de células endoteliales mediada por LPS (19, 24).

Disminuye la acumulación de Zn (tiene sitios de unión para metales traza que incluyen también a Cu y Mg). y la sobreactivación del TRPM2 (receptor potencial transitorio de melastatina 2). El mismo es un canal catiónico no selectivo, cuya actividad es activada por ROS, TNF-alfa y H₂O₂. Se encuentra distribuido en todo el SNC, predominando en hipocampo, estriado y cortex. Permite el paso de cationes divalentes como Ca y Mg (25, 26).

La pérdida de estructura como el alfa-hélice de algunas proteínas (inducido por toxicidad) provocan acumulación excesiva de las mismas, produciendo enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (EP), Alzheimer (EA) y enfermedad de Huntington (EH). Se ven más expuestas las proteínas que presentan elevadas repeticiones de aminoácidos en su estructura, como por ejemplo la poliglutamina en la EH. Las neuropatías relacionadas con sustancias tóxicas con pérdida de GSH podrían tener una buena respuesta a la NAC al revertir esta pérdida de GSH y prevenir esta toxicidad. Este mecanismo estaría regulado por chaperonas (proteínas responsables del plegamiento de proteínas) (27).

Utilidad en enfermedades neuropsiquiátricas

Teniendo en cuenta que el estrés oxidativo y el rol del GSH juegan un papel fundamental en las patologías degenerativas neurológicas y psiquiátricas, cada vez hay más estudios que plantean la utilidad del NAC como tratamiento de estas.

A continuación, se hace una mención de dichas entidades junto a los mecanismos fisiopatológicos involucrados como posibles targets de NAC.

Enfermedades espinocerebelosas

Cursan con elevado estrés oxidativo. Se vieron mejoras en disartria, ataxia, movimientos oculomotores, propiocepción y sensibilidad al dolor con uso de NAC (2, 28).

Epilepsia mioclónica de Unverricht-Lundbor

Es un trastorno autosómico recesivo que se desarrolla entre los 6 y los 15 años con mioclonía sensible a estímulos y convulsiones tónico-clónicas seguidas de síndrome cerebeloso progresivo (2, 28). Teniendo en cuenta que en las crisis epilépticas existe elevado estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, Devi y colaboradores (29) comunican la efectividad de la combinación de divalproato de Na y NAC en ratas a las cuales se indujeron convulsiones por *electroshock*.

Síndrome de Down

Hay un 50 % de sobreexpresión del gen de la superóxido dismutasa (SOD) y mayor prevalencia de EA en edades tempranas (30).

Adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD)

Es un trastorno peroxisomal que produce desmielinización cerebral y disfunción axonal de la médula espinal por estrés oxidativo. Conduce a una paraplejía espástica, insuficiencia suprarrenal y ocasionalmente insuficiencia testicular. Se observa clínicamente déficit cognitivo moderado seguido de agudeza visual disminuida, sordera central, ataxia cerebelosa, hemiplejía, convulsiones y demencia que conducen a un estado neurovegetativo o la muerte al cabo de varios años. Su herencia es de penetrancia completa en varones y del 60 % de las mujeres heterocigotas Padilha Marchetti et al. (31) comunicaron efectividad de la NAC en estudios in vitro por incremento de GSH (disminuidos en la enfermedad) y disminución del estrés oxidativo. Aumenta la expresión de antioxidantes como la enzima hemo oxigenasa y su efectora ferritina (unas 4 y 160 veces respectivamente) (32, 33).

Tabla 2

Acciones del glutatión

Antioxidante
Desintoxicación de xenobióticos electrofílicos
Modulación de redox (reacción de oxidación-reducción)
Almacenamiento y transporte de cisteína
Regulación de la proliferación celular
Regulación de síntesis de ADN
Regulación de las respuestas inmunitarias
Regulación del metabolismo de leucotrienos y prostaglandinas

Disquinesia tardía

Al bloquear los receptores de dopamina (DA), los neurolépticos pueden provocar la acumulación de dicho neurotransmisor en los ganglios basales, lo que luego aumenta la producción de radicales libres. Los ganglios basales son extremadamente sensibles a la sobrecarga de éstos (34).

EH

El principal evento involucrado es la disfunción mitocondrial. La NAC disminuiría la lesión en cuerpo estriado (35). Sandhir et al. (36) revirtieron con NAC el daño mitocondrial producido por ácido nitropropiónico en un modelo de EH en ratas.

EP

Hay incremento de peroxidación y disminución de GSH. Dicha disminución es correlativa con la gravedad de la enfermedad. El estrés oxidativo aumenta la acumulación de alfa-sinucleína, con aumento de la formación de nitrotirosina y activación microglial. En sustancia negra hay elevación de Fe y neuromelanina, lo que incrementa el ROS. La acción de la MAO sobre las catecolaminas aumenta el H₂O₂. También se relaciona el uso de NAC con elevaciones del DAT-1 en caudado y putamen luego de 3 meses de administración medida con DAT-Scan (28, 37, 38).

EA

Hay aumento de peroxidación lipídica en corteza temporal y disminución de GSH hipocampal (2). El deterioro en dos transportadores de flujo de efecto de la barrera hematoencefálica (BHE), la glicoproteína p (Pgp) y la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP-1) contribuirían a la progresión de la EA por acumulación de Aβ. Esto se desencadenaría por estrés oxidativo. NAC demostró protección contra la disfunción del transporte de Aβ inducida por LPS en la BHE a través de un mecanismo dependiente de LRP-1 e independiente de Pgp (39).

Esclerosis múltiple (EM)

Hay aumento de expresión de TNF, con incremento de producción de ROS. En modelos animales NAC inhibió el desarrollo de EM-like (2, 40).

Hemorragia subaracnoidea

Por vasoespasmio, se generan radicales libres que promueven la peroxidación lipídica y daño endotelial (2).

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Se describieron mutaciones del gen de la superóxido-dismutasa (SOD1) en casos de transmisión familiar. En casos de presentación esporádica no se encontraron alteraciones de la SOD1, pero sí una marcada disminución de la actividad de la GSH-reductasa (2, 41).

Isquemia cerebral focal y lesión cerebral traumática

Hay alteración mitocondrial, con aumento de formación

de ROS. Aumento de mediadores humorales relacionados a isquemia: opioides, adenosina, ON, bradiquininas, catecolaminas, proteínas de shock térmico, hemooxigenasa, TNF-alfa, angiotensina y prostaglandinas. Liberación masiva de glutamato (neurotransmisor excitatorio), estimulando masivamente a los receptores NMDA. Esta acción presenta un efecto inhibidor del TNF-alfa, disminuye la secreción de EF-1 (endotelina 1) por *up regulaton* del ARNm del pre-pro ET-1. También inhibe la regulación positiva de ET-1 mediante la inhibición de la activación transcripcional de la expresión del gen ET-1 mediada por NF-kappaB. Disminuye la formación de ATP y aumento de glucólisis anaeróbica (42, 43, 44). También hay liberación masiva de Zn en el espacio sináptico, con su posterior ingreso neuronal a través de transportadores catiónicos. Este metal, si bien se encuentra ampliamente distribuido en SNC, produce neurodegeneración hipocampal luego de daño isquémico, hipoglucémico y traumático. La isquemia a su vez produce activación del TRPM2 (*Transient receptor potential cation channel*) que se encuentra altamente distribuido en el sistema nervioso central (neuronas y células gliales) y tiene una alta sensibilidad al daño oxidativo, contribuyendo a la activación de cascadas inflamatorias y neurodegenerativas. El NAC disminuye la acumulación de Zn y la sobreactivación del TRPM2 (25).

Prevención de daños cerebrales fetales tras infección/ inflamación materna

La utilización de NAC profiláctica, administrada antes y después del LPS materno, redujo la lesión cerebral de las crías en ratas. Las crías de las madres tratadas con LPS exhibieron niveles de difusividad media, axial y radial significativamente mayores en la sustancia blanca y gris (medida en RNM con tensor de difusión), lo que concuerda con una lesión cerebral. Por el contrario, las crías de madres tratadas con LPS más NAC demostraron niveles de difusividad medios, axiales y radiales reducidos en la mayoría de las regiones. El tratamiento con NAC en la madre después de la inflamación materna influyó significativamente en la integridad de la microestructura cerebral (45).

Acidemia glutárica tipo I (AG-1)

Es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva debido al déficit de la enzima mitocondrial glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH) que interviene en el metabolismo de degradación de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano. Esto provoca acumulación de ácido glutámico. En general debuta como una encefalopatía a los 3 a 6 meses de edad, conduciendo a una degeneración progresiva cortical y nigroestriatal. Provoca alteraciones motrices y cognitivas, en especial en memoria de procedimiento. Si bien el tratamiento de elección es la carnitina, la NAC demostró su utilidad al disminuir la activación de células gliales en respuesta a la acumulación de ácido glutámico, inhibiendo la peroxidación lipídica mediante la disminución del NGF, Bcl-2 (que interviene en el proceso de permeabilidad mitocondrial) y p75-

NTR (receptor de neurotrofina). Todos los factores mencionados son proapoptóticos (23, 46).

Encefalopatía por fallo renal

La creatin kinasa (CK) estaría involucrada en la patogénesis de la encefalopatía urémica. Esa enzima contribuye a la homeostasis de la energía cerebral y es inhibida por los radicales libres que se producen por intoxicación ureica. La actividad de CK fue inhibida en la corteza prefrontal y el hipocampo de ratas 12 h después de la isquemia renal. El tratamiento con NAC impidió tal efecto (47).

Encefalopatía diabética

Se caracteriza por déficits cognitivos, provocados por estrés oxidativo inducido por hiperglucemia a nivel mitocondrial. Disminuye la actividad de las enzimas NADH deshidrogenasa, succinato deshidrogenasa y citocromo oxidasa. En citoplasma hay aumento de citocromo c y caspasa 3 activada. Esto se traduce en inflamación mitocondrial y condensación de cromatina en neuronas de ratas diabéticas. También hay aumento de compuestos carbonílicos reactivos como el metilglioxal, que lleva a una hiperproducción de ROS, con daño mitocondrial y alteraciones del endotelio microvascular (48).

Adicción a cocaína, anfetamina, nicotina y THC

El consumo crónico de estas sustancias produce disfunción de la señalización glutamatérgica y *down regulation* del intercambiador cistina- glutamato, así como disminución de la expresión del GLT-1 (Transportador del Glutamato Glial 1) en núcleo accumbens (NAcc). Este mecanismo estaría implicado en la conducta de búsqueda de sustancias, a través de la plasticidad sináptica por estimulación de receptores NMDA y del receptor metabotrópico de glutamato 5. Este aumento de la plasticidad eleva la transmisión excitatoria, relacionada con el *craving* (49, 50, 51). Por otro lado, ya se mencionó el efecto sobre el DAT-1, que lleva a un aumento de disponibilidad de DA.

Tricotilomanía, onicofagia, trastorno de excoriación, juego patológico, auto injuria no suicida (AINS)

NAC es crecientemente utilizado en conductas repetitivas mal adaptativas. Cullen et al. (52), realizaron un estudio con 18 adolescentes mujeres con AINS. Midieron la conectividad funcional en estado de reposo (RSFC por sus siglas en inglés) de la amígdala y el NAcc antes y después del tratamiento con NAC mediante neuroimagen funcional. La reducción en la frecuencia de AINS se asoció con una disminución de la RSFC en la amígdala izquierda y área motora suplementaria derecha, pero con un aumento de la RSFC en la amígdala derecha y corteza frontal inferior homolateral. En el NAcc, una reducción en la frecuencia de AINS se asoció con una disminución en la conectividad entre el NAcc derecho y la corteza frontal medial superior izquierda. También se informaron cambios en circuitos similares que acompañan a la mejoría clínica en la depresión y medidas de psicopatología

global. Este mecanismo sería similar en otros trastornos del control de los impulsos.

TB

Está fuertemente asociado con la disfunción inmune. Estudios epidemiológicos replicados han demostrado que el TB tiene altas tasas de comorbilidades con enfermedades autoinmunes e infecciosas crónicas, cardiovasculares y metabólicas. Los estudios de citocinas han demostrado que el TB está asociado con una inflamación crónica de bajo grado con aumentos adicionales en los niveles de citocinas proinflamatorias durante los episodios del estado de ánimo. Los mecanismos involucrados incluyen cambios en niveles de monoaminas inducidos por citocinas, aumento del estrés oxidativo, sobreactivación microglial patológica, sobreactivación del eje hipotálamo-pituitario suprarrenal, alteraciones del eje microbioma-intestino cerebral y cambios inmunitarios relacionados con el sueño (53).

EZQ

La desregulación del GSH a nivel génico, proteico y funcional conduce a la disfunción del receptor NMDA. Se encontraron niveles reducidos de GSH en LCR, cortex prefrontal y en núcleo caudado post mortem. También se detectaron defectos en su síntesis por afectación de la glutamasa cisteína ligasa. Durante el neurodesarrollo en ratas, la disminución de GSH y el aumento de DA produce síntomas similares a los que se presentan en una EZQ. La administración de antagonistas NMDA como la ketamina y la fenciclidina producen el mismo efecto (54, 55, 56, 57).

En un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo, 19 pacientes con diagnóstico de EZQ se sometieron a dos exploraciones de resonancia magnética, luego de la administración oral de 2400 mg de NAC o un placebo equivalente. Se utilizó espectroscopía de resonancia magnética de protones para investigar el efecto de NAC en los niveles de glutamato y Glx (glutamato más glutamina) escalados a creatina (Cr) en la corteza cingulada anterior (CCA) y en el núcleo caudado derecho. Se utilizó el marcaje de espín arterial continuo pulsado para evaluar los efectos de la NAC en el flujo sanguíneo cerebral en reposo. En relación con la condición de placebo, la condición de NAC se asoció con niveles más bajos de Glx/Cr, en la CCA ($P < 0,05$), pero no en el núcleo caudado. Esto es una evidencia de la regulación del glutamato por NAC en EZQ (58).

Los estudios *posmortem* en humanos sugieren un papel importante para las anomalías en las interneuronas GABAérgicas en la corteza prefrontal en la EZQ. Las interneuronas corticales diferenciadas de células madre pluripotenciales inducidas (iPSC) de sujetos con EZQ mostraron niveles significativamente más bajos de glutamato descarboxilasa 67 (GAD67), así como niveles reducidos de proteínas sinápticas gepirina y NLGN2. Los cocultivos de interneuronas con neuronas piramidales corticales excitatorias de iPSC de pacientes con EZQ mostraron puntos sinápticos de menor densidad y menor fre-

cuencia del potencial de acción. La sobreexpresión de NLGN2 en dichas neuronas rescató los déficits de puntos sinápticos, mientras que la eliminación de NLGN2 en neuronas sanas resultó en una acción contraria.

Las interneuronas también tenían un área nuclear significativamente más pequeña, lo que sugiere un estado de estrés oxidativo innato.

La NAC aumentó el área nuclear en las interneuronas y la expresión de NLGN2 y rescató los déficits sinápticos. Estos resultados implican deficiencias específicas en la maquinaria sináptica en las interneuronas corticales como reguladores críticos de las conexiones sinápticas en la EZ y apuntan a un nexo entre el estrés oxidativo y la expresión de NLGN2 en la mediación de los déficits sinápticos (59).

Conclusiones

En el transcurso de los últimos años se han incrementado las evidencias sobre los mecanismos inmunitarios e inflamatorios involucrados en la fisiopatología de las enfermedades neuropsiquiátricas, lo cual contribuyó a la búsqueda de moléculas que actúan modulándolos, con el objetivo de mejorar las manifestaciones de las entidades mencionadas. Dentro de ellas, se encuentran fármacos utilizados previamente en trastornos clínicos y cardiovasculares, como la NAC, los ácidos omega 3 y 6 de cadena larga y los AINE, entre otros.

En el caso de la NAC, son promisorios los resultados obtenidos a la fecha, sumado a su favorable perfil de efectos adversos y costo. No obstante, se necesitan más ensayos controlados involucrando cohortes más amplias para establecer conclusiones firmes.

Referencias bibliográficas

- 1. Aruoma, O, Halliwell B, Hoey B, Butler J. 1989. The antioxidant action of N acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radical Biol. Med.* 6: 593–597.
- 2. Bavarsad Shahripour R, Harrigan M, Alexandrov A (2014). N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and Behavior*; 4(2): 108–122.
- 3. Dekhuijzen, P. 2004. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 23: 629–636.
- 4. Ziment I (1988). Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Bio-medic Pharmacother*;42(8): 513-9.
- 5. Ramos-Villegas Y, Padilla-Zambrano H, Blanco-Teherán C, López-Cepeda D, Quintana-Pájaro L, Corrales-Santander H et al. (2017). N-Acetilcisteína en neuroprotección y lesión traumática cerebral: revisión de la literatura. *Rev. Chil. Neurocirugía* 43: 166-169.
- 6. Sen, C. (1997). Nutritional biochemistry of celular glutathione. *J. Nutr. Biochem.* 8: 660–672.
- 7. Samuni, Y, Goldstein S, Dean O, Berk M (2013). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys. Acta* 1830: 4117–4129.
- 8. Kerkicks, C, Willoughby D (2005). The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2 :38–44.
- 9. Meister A. (1995) Glutathione metabolism. *Methods Enzymol.* 251 :3.
- 10. Xu Y, Hou X, Liu Y, Zong Y (2009). Different protection of K252a and N-acetyl-L-cysteine against amyloid-beta peptide-induced cortical neuron apoptosis involving inhibition of MLK3-MKK7-JNK3 signal cascades. *J. Neurosci Res*, 87(4): 918-27, 2009 Mar.
- 11. Tian H, Zhang Q, Li H, Zhang G (2003). Antioxidant N-acetylcysteine and AMPA/KAR receptor antagonist DNQX inhibited mixed lineage kinase-3 activation following cerebral ischemia in rat hippocampus. *Neurosci Res*; 47(1): 47-53.
- 12. Su B, Mitra S, Gregg H, Flavahan, Chotani S, Clark K, et al. (2001). Redox regulation of vascular smooth muscle cell differentiation. *Circ. Res.* 89:39–46.
- 13. Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Funakoshi Y, Ito K, Iino N, et al. 2001. Hypertension 37:535–540.
- 14. Ghigliotti G, Mereto E, Eisenberg P, Martelli A, Ors P, Sini D, et al. (2001). N-acetyl-cysteine reduces neointimal thickening and procoagulant activity after balloon-induced injury in abdominal aortae of New Zealand white rabbits. *Thromb. Haemost.* 85:724–729.
- 15. Yan Z, Subbaramaiah K, Camilli T, Zhang F, Tanabe T, McCaffrey T, et al. (2000). Benzo[a]pyrene induces the transcription of cyclooxygenase-2 in vascular smooth muscle cells. Evidence for the involvement of extracellular signal-regulated kinase and NF-kappaB. *J. Biol. Chem.* 275: 4949–4955.
- 16. Nagase M, Ando K, Nagase T, Kaname S, Sawamura T, Fujita T. (2001). Redox-sensitive regulation of lox-1 gene expression in vascular endothelium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 281: 720–725.
- 17. Mass H, Pirazzi B, Gonzalez P, Collazo V, Fitzovich D, Avakian E. (1995). N-acetylcysteine diminishes injury induced by balloon angioplasty of the carotid artery in rabbits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215: 613–618.
- 18. De Mattia, G, Bravi M, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Proietti M, De Luca O et al. (1998). Reduction of oxidative stress by oral N-acetyl-L-cysteine treatment decreases plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations in non-obese, non-dyslipidaemic, normotensive, patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 41: 1392–1396.
- 19. Martin K, Kari F, Barrett J, French J. (2000). N-acetyl-L-cysteine simultaneously increases mitogenesis and suppresses apoptosis in mitogen-stimulated B-lymphocytes from p53 haploinsufficient Tg. AC (v-Ha-ras) mice. *In Vitro. Mol. Toxicol.* 13: 237–247.
- 20. Galle J, Heermeier K, Wanner C. (1999). Atherogenic lipoproteins, oxidative stress, and cell death. *Kidney Int.*56:S62–S65.
- 21. Tyagi S (1998). Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am. J. Physiol.* 274: C396–C405.
- 22. Sarker K, Abeyama K, Nishi J, Nakata M, Tokioka T, Nakajima N et al. 1999. Inhibition of thrombin-induced neuronal cell death by recombinant thrombomodulin and E5510, a synthetic thrombin receptor signaling inhibitor. *Thromb. Haemost.* 82: 1071–1077.
- 23. Silva Rodrigues F, Patrícia Franca A, Broetto N, Flávia Furianf A, Schneider Oliveira M, Soares Santos A et al (2020). Sustained glial reactivity induced by glutaric acid may be the trigger to learning delay in early and late phases of development: Involvement of p75NTR receptor and protection by N-acetylcysteine. *Brain Research Vol* 1749, 15, 147145
- 24. Abello P, Fidler S, Buchman T (1994). Thiol reducing agents modulate induced apoptosis in porcine endothelial cells. *Shock* 2: 79–83.
- 25. Hong D, Kho A, Lee S, Jeong J, Kang B, Kang D et al. (2020). Transient Receptor

Potential Melastatin 2 (TRPM2) Inhibition by Antioxidant, N-Acetyl-L-Cysteine, Reduces Global Cerebral Ischemia-Induced Neuronal Death. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6026; doi: 10.3390/ijms21176026.

- 26. Jiang L, Yang W, Zou J, Beech D (2010). TRPM2 channel properties, functions and therapeutic potentials. *Expert Opin. Ther. Targets* 14, 973–988.
- 27. Unnithan A, Choi H, Titler A, Posimo J, Leak R. (2012). Rescue from a two hit, high-throughput model of neurodegeneration with N-acetyl cysteine. *Neurochem. Int.* 61: 356–368.
- 28. Arakawa M, Ito Y (2007). N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: basic and clinical pharmacology. *Cerebellum* 6: 308–314.
- 29. Devi P, Pillai V, Vohora D (2006). Facilitation Action of N-Acetylcysteine on the Anticonvulsant Effect of Sodium Valproate in Mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 98, 521–522.
- 30. Behar T, Colton C (2003). Redox regulation of neuronal migration in a Down Syndrome model. *Free Radical Biol. Med.* 35: 566–575.
- 31. Padilha Marchetti D, Donida B, Deon M, Jacques C, Bannach Jardim L, Regla Vargas C (2007). In vitro effect of N-acetyl-L-cysteine on glutathione and sulfhydryl levels in X-linked adrenoleukodystrophy patients. *Clin Biomed Res*;37(1): 33–37.
- 32. Engelen M, Kemp S, de Visser M, Geel B, Wanders R, Aubourg P. et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management (2012). *Orphanet J Rare Dis* 7, 51.
- 33. Kartha R, Zhou J, Basso L, Schröder H, Orchard P, Cloyd J (2015). Mechanisms of Antioxidant Induction with High-Dose N-Acetylcysteine in Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *CNS Drugs*, 29(12), 1041–1047.
- 34. Sadan O, M. Bahat-Stromza, Y. Gilgun-Sherki, D. Atlas, E. Melamed, Offen D (2005). A novel brain-targeted antioxidant (AD4) attenuates haloperidol-induced abnormal movement in rats: implications for tardive dyskinesia. *Clin. Neuropharmacol.* 28: 285–288
- 35. Fontaine M, Geddes J, Banks A, Butterfield D (2000). Effect of exogenous and endogenous antioxidants on 3-nitropropionic acid-induced in vivo oxidative stress and striatal lesions. *J. Neurochem.* 75: 1709–1715.
- 36. Sandhir R, Sood A, Mehrotra A, Kamboj S (2012). N-Acetylcysteine reverses mitochondrial dysfunctions and behavioral abnormalities in 3-nitropropionic acid-induced Huntington's disease. *Neurodegener Dis*; 9: 145–157.
- 37. Clark J, Clore E, Zheng K, Adame A, Masliah E, Simon D. (2010). Oral N-acetyl-cysteine attenuates loss of dopaminergic terminals in alpha-synuclein overexpressing mice. *PLoS ONE* 5: e12333.
- 38. Monti D, Zabrecky G, Kremens D, Liang T, Wintering N, Cai J et al. (2016). N-Acetyl Cysteine May Support Dopamine Neurons in Parkinson's Disease: Preliminary Clinical and Cell Line Data. *PLoS One* Jun 16;11(6): e0157602.
- 39. Erikson M, Hansen K, Banks W (2012). Inflammation-induced dysfunction of the low-density lipoprotein receptor-related protein-1 at the blood-brainbarrier: protection by the antioxidant N-acetylcysteine. *Brain Behav Immun*; 26(7): 1085–94.
- 40. Lehmann D, Karussis D, Mistrachi-Koll R, Shezen E, Ovadia H, Abramsky O. (1994). Oral administration of the oxidant-scavenger N-acetyl-L-cysteine inhibits acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 50: 35–42.
- 41. Rosen D, Siddique T, Patterson D, Figlewicz D, Sapp P, Hentati A, et al. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59–62.
- 42. Vasdekis S, Athanasiadis D, Lazaris A, Martikos G, Katsanos A, Tsiogloulis G (2013). The role of remote ischemic preconditioning in the treatment of atherosclerotic diseases. *Brain Behav.* 3: 606–616.
- 43. Morris K, H. W. Lin H, Thompson J, Perez-Pinzon A (2011). Pathways for ischemic cytoprotection: role of sirtuins in caloric restriction, resveratrol, and ischemic preconditioning. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31: 1003–1019.
- 44. Sury M, Frese- Schaper M, Mühlemann M, Schultess F, Blasig I, Ingolf E et al. (2006). Evidence that N-acetylcysteine inhibits TNF-alpha-induced cerebrovascular endothelin-1 upregulation via inhibition of mitogen- and stress-activated protein kinase. *Free Radic Biol Med*; 41(9): 1372–83.
- 45. Sharabi H, Khatib N, Ginsberg, Y, Weiner Z, Ross M, Tamar B et al. (2019). Therapeutic N-Acetyl-Cysteine (Nac) Following Initiation of Maternal Inflammation Attenuates Long-Term Off spring Cerebral Injury, as Evident in Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Neuroscience*; 403: 118–124.
- 46. Simpson E, Kellendonk C, Kandel E (2010). A Possible Role for the Striatum in the Pathogenesis of the Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Neuron* 65, 585–596.
- 47. Di Pietro P, Dias M, Scaini G, Burigo M, Constantino L, Machado R et al. (2008). Inhibition of brain creatine kinase activity after renal ischemia is attenuated by N-acetylcysteine and deferoxamine administration. *Neurosci Lett*; 434(1): 139–43.
- 48. Kamboj S, Sandhir R (2011). Protective effect of N-acetylcysteine supplementation on mitochondrial oxidative stress and mitochondrial enzymes in cerebral cortex of streptozotocin-treated diabetic rats. *Mitochondrion*; 11(1): 214–22.
- 49. Gipson C, Reissner K, Kupchik Y, Smith A, Stankeviciute N, Hensley-Simon M et al. (2013) Reinstatement of nicotine seeking is mediated by glutamatergic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*;110(22): 9124–9.
- 50. Baker D, McFarland K, Lake R, Shen H, Toda T, Kalivas P (2003). N-acetyl cysteine-induced blockade of cocaine-induced reinstatement. *Ann N Y Acad Sci.*;1003: 349–51.
- 51. Palmatier M, Liu X, Donny E, Caggiula A, Sved A (2008). Metabotropic glutamate 5 receptor (mGluR5) antagonists decrease nicotine seeking, but do not affect the reinforcement enhancing effects of nicotine. *Neuropsychopharmacology*, 33(9): 2139–47.
- 52. Cullen K, Schreiner M, Klimes-Dougan B, Eberly L, LaRiviere L, Lim K et al. (2020). Neural correlates of clinical improvement in response to N-acetylcysteine in adolescents with non-suicidal self-injury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 99: 109778.
- 53. Rosenblat J, McIntyre R (2017). Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sci.* 2017, 7, 144; doi:10.3390/brainsci7110144.
- 54. Lavoie S, Murray M, Patricia Deppen P, Knyazeva M, Berk M, Boulart O et al. (2008). Glutathione Precursor, N-Acetyl-Cysteine, Improves Mismatch Negativity in Schizophrenia Patients. *Neuropsychopharmacology* 33, 2187–2199.
- 55. Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, Bovet P, Chappuis C, Conus P et al. (2007). Impaired glutathione synthesis in schizophrenia convergent genetic and functional evidence. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 16621–16626.
- 56. Robbins T (2005). Synthesizing schizophrenia: a bottom-up, symptomatic approach. *Schizophr Bull* 31: 854–864.
- 57. Krystal J, Karper L, Seibyl J, Freeman G, Delaney R, Bremner J et al. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51: 199–214.
- 58. McQueen G, Lally J, Collier T, Zelaya F, Lythgoe D, Barker D et al. (2018). Effects of N-acetylcysteine on brain glutamate levels and resting perfusion in schizophrenia. *Psychopharmacology (Ber)* 235(10): 3045–3054.
- 59. Kathuria A, Lopez-Lengowski K, Watmuff B, McPhie D, Cohen B, Karmacharya R. (2019) Synaptic deficits in iPSC-derived cortical interneurons in schizophrenia are mediated by NLGN2 and rescued by N-acetylcysteine. *Translational Psychiatry* 9: 321.

Dr. Alejandro Serra¹, Dr. Alexis Mejías Delamano², Dr. Santiago Muñoz³

Fecha de recepción: 8 de mayo de 2022

Fecha de aceptación: 21 de junio de 2022

1. Médico (UBA). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Director de las Diplomaturas en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES).

2. Médico (UBA). Médico Especialista en Psiquiatría. Médico Especialista en Medicina Farmacéutica (UBA). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente de la materia Neuropsicofarmacología, Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología (UBA). Coordinador de las Diplomaturas Universitarias en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES). Docente del staff estable del Instituto de Psicofarmacología Aplicada (IPSA, Chile). Director del Curso Internacional en Neuropsicofarmacología asociada al Adulto Mayor (Grupo SINAPSIS, EE.UU.). Socio fundador y Presidente de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

3. Médico (UBA). Médico Especialista en Psiquiatría. Magister en Psicofarmacología. Neuroscience Education Institute (NEI). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente de la materia Neuropsicofarmacología, Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología (UBA). Coordinador de las Diplomaturas Universitarias en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES). Socio fundador y Tesorero de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

Proteína C reactiva en Psiquiatría: ¿Es un posible biomarcador en la depresión?

Resumen

Introducción: la proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada por los hepatocitos. Su producción es inducida por las citoquinas proinflamatorias, especialmente la interleukina 6 (IL-6) como respuesta a una infección, inflamación y daño tisular. Constituye un biomarcador inflamatorio clave que puede ser detectado en muestras séricas y de plasma sanguíneo. La PCR está asociada con un aumento del riesgo cardiovascular: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y muerte súbita cardiovascular. Desde hace tiempo se la ha considerado como un marcador de inflamación de bajo grado en diversas patologías físicas y psiquiátricas, tal es el caso del trastorno depresivo mayor (TDM).

Resultados: los niveles elevados de PCR se establecen como un marcador del aumento del estado proinflamatorio en la sangre asociada con el TDM y un incremento del riesgo de estrés psicológico en la población general. Los niveles plasmáticos de PCR están elevados en los pacientes con depresión aguda. También se encuentran elevados en sujetos con elevado riesgo de depresión. Se ha observado que, dentro de los candidatos a marcadores biológicos asociados al pronóstico del TDM, los niveles basales elevados de PCR se relacionan con una reducción de la respuesta terapéutica en los pacientes con diagnóstico de TDM. Asimismo, se evidenció que valores bajos de PCR se asociaron con una respuesta más rápida a los antidepresivos ISRS. También se ha determinado que el valor elevado de PCR es más frecuente en las mujeres con TDM.

Conclusiones: la determinación de los valores plasmáticos de proteína C reactiva es de utilidad para determinar el estado inflamatorio de los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo cardiovascular. Teniendo en cuenta que es bien conocido que el trastorno depresivo mayor se asocia con un estado inflamatorio, sería una buena medida desde la perspectiva preventiva la determinación de los valores plasmáticos de PCR.

Palabras clave

Depresión – Proteína C reactiva – Inflamación – Biomarcador.

Serra HA, Mejías Delamano A, Muñoz S. "Proteína C reactiva en Psiquiatría: ¿Es un posible biomarcador en la depresión?". *Psicofarmacología* 2022;130:21-25.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada por los hepatocitos y utilizada ampliamente en la

práctica médica cotidiana (1, 2). Es una proteína pentamérica, con 5 subunidades unidas por enlaces no covalentes que forman un poro central (3). En primera instancia, se sintetizan los monómeros y, posteriormente, los mismos se ensamblan

para formar el pentámero en el retículo endoplásmico (RE). Una vez que es formada, es “retenida” en el retículo endoplásmico por 2 carboxilesterasas (gp60a y gp50b). En estado de “descanso inflamatorio” la PCR se va liberando en pocas cantidades y cuando comienza el estímulo de los hepatocitos por parte de las citoquinas proinflamatorias, la unión a las carboxilesterasas disminuye y la PCR se secreta rápidamente (4, 5, 6). Esto lleva en poco tiempo a niveles exponenciales de crecimiento en el plasma. Actualmente su medición se realiza a través de un método validado y accesible de alta sensibilidad, denominada proteína C reactiva ultrasensible (PRC_{us}) (1-7).

La producción de la PCR es inducida por las citoquinas proinflamatorias, especialmente la interleuquina 6 (IL-6) como respuesta a un proceso infeccioso, inflamatorio o un daño tisular (1-7). Constituye un biomarcador inflamatorio clave que puede ser detectado en muestras séricas y plasma sanguíneo. La PCR está asociada con un aumento del riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular: infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad vascular periférica y muerte súbita cardiovascular (1, 5). Recientemente se ha demostrado que la PCR constituye un buen marcador de inflamación central o cerebral (6). Desde hace tiempo se la ha considerado como un marcador de inflamación de bajo grado en diversas patologías físicas y psiquiátricas, como es el caso del trastorno depresivo mayor (TDM) (6, 8).

La depresión es considerada uno de los principales problemas de Salud Pública a nivel mundial y presenta una gran incidencia en la población (10). El síndrome depresivo esta caracterizado por una pérdida de emociones positivas junto a una sintomatología de tipo negativa (disminución o pérdida de

interés en las experiencias cotidianas, falta de apetito, alteraciones del sueño, fatiga, reducción del peso corporal, escaso nivel atencional, tristeza, entre otros síntomas) que afectan en forma marcada la calidad de vida de las personas que lo padecen (10, 11). Asimismo, la depresión es una de las causas que contribuyen al desarrollo de discapacidad (12). Cabe destacar que aproximadamente el 16% de los pacientes con TDM presentan al menos un intento suicida durante su vida (10).

Depresión y PCR

Existen mecanismos inmunológicos implicados en la patogénesis del síndrome depresivo, siendo la activación del sistema inmune periférico el frecuentemente asociado al desarrollo del trastorno depresivo mayor (TDM) (2, 13). Es bien conocida la asociación entre el proceso de neuroinflamación y la depresión, en particular con el aumento de los niveles de la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleuquina 6 (IL-6). Uno de los primeros trabajos científicos en los que se evidenció un incremento de los biomarcadores inflamatorios en pacientes con depresión (incluido un aumento de las proteínas de fase aguda como la PCR y también la producción de diversas citoquinas proinflamatorias (14).

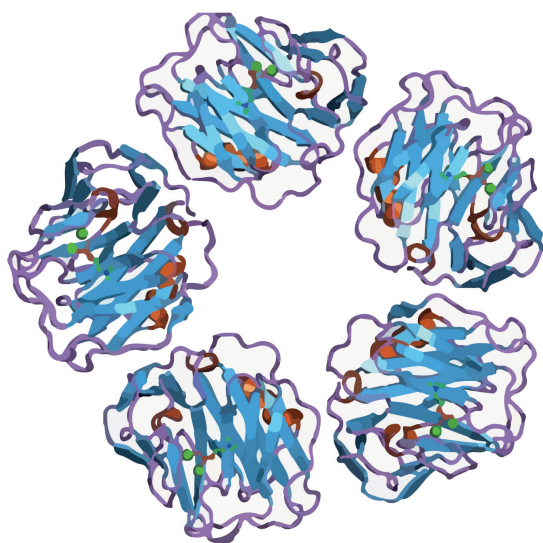
La PCR es un marcador proinflamatorio que suele elevarse como respuesta de una inflamación sistémica y es una medida de inflamación de bajo grado en las patologías físicas y psiquiátricas (3, 9, 15, 16). Uno de los mecanismos postulados sobre la contribución de la inflamación en el desarrollo de la depresión es el *up regulation* y activación de la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO) la cual desvía el aminoácido triptófano a la vía de la kinurenina con la consecuente disminución de la síntesis del neurotransmisor serotonina (5-HT) y un aumento de la producción de los ácidos quinolínicos y kinurénicos, los cuales generan un aumento de la liberación de glutamato y, de este modo, una reducción en la generación de los factores tróficos asociados a la depresión (por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro -BDNF).

Depresión y aumento de PCR

Los niveles elevados de PCR se establecen como un marcador del aumento del estado proinflamatorio en la sangre asociada con el TDM y un incremento del riesgo de distrés psicológico en la población general (9, 12, 13). En un trabajo que incluyó 73.131 individuos de la población general se evidenció la asociación entre los niveles elevados de PCR con un aumento del riesgo de distrés psicológico, depresión e internación hospitalaria en pacientes deprimidos (12). Los niveles plasmáticos de PCR están elevados en los pacientes con depresión aguda. También se encuentran elevados en sujetos con elevado riesgo de depresión. Asimismo, la depresión puede coexistir con otras patologías psiquiátricas, como es el caso de la esquizofrenia, generando una merma en el pronóstico de esta, alteración en el funcionamiento y la calidad de

Gráfico 1

Estructura química de la proteína C reactiva



vida de los pacientes. Se ha observado en un estudio que los niveles aumentados de PCR se asociaron a depresión en pacientes con esquizofrenia, en forma independiente de la edad, el género, la sintomatología psicótica, el nivel de funcionamiento, tratamiento antidepresivo, hábito tabáquico actual o la presencia de síndrome metabólico (7).

Se ha observado que, dentro de los candidatos a marcadores biológicos asociados al pronóstico del TDM, los niveles basales elevados de PCR se relacionan con una reducción de la respuesta terapéutica en los pacientes con diagnóstico de TDM (7, 13, 17). En un estudio publicado en 2019 se observó que los pacientes con TDM presentaban niveles plasmáticos de PCR elevados y, más aun, aquellos pacientes con resistencia al tratamiento (2). Además, los fenotipos de pacientes con elevación de la PCR eran aquellos que tenían antecedentes de adversidad infantil (traumas en la infancia), síntomas ansiosos y depresivos específicos. Un aspecto interesante de este trabajo es que los síntomas vegetativos, como es el caso del retardo psicomotor, insomnio o la dificultad para iniciar actividades, podrían explicar los niveles elevados de PCR (2). Se evidenció que los valores plasmáticos elevados de PCR se asociaron a resistencia al tratamiento (7). En un estudio longitudinal se demostró que los valores plasmáticos más bajos de PCR (<1 mg/L) se asociaron a una respuesta clínica más rápida a los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pero no así con la combinación de ISRS más bupropión (13, 17). Asimismo, se podría sugerir que los niveles plasmáticos basales de PCR podrían predecir la respuesta a los antidepresivos utilizados

como primera línea de tratamiento (ISRS) (17).

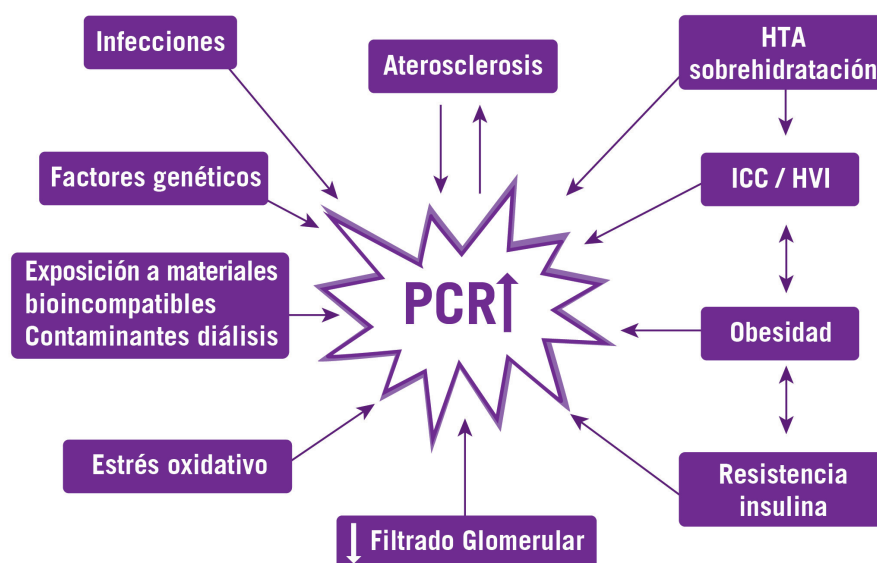
Suicidio y valores de PCR

El suicidio es una de las causas principales de mortalidad a nivel mundial (la Organización Mundial de la Salud estima que una persona se suicida cada 40 segundos en el mundo), siendo la causa principal de muerte en adolescentes y adultos jóvenes (18). Existe evidencia científica que sugiere que los valores elevados de PCR podrían promover un riesgo de suicidio en pacientes con TDM (10, 18, 19). Una de las teorías que lo explica es que los niveles aumentados de PCR facilitarían la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y, de esta manera, ingresar al sistema nervioso central (SNC), afectándolo en forma directa o indirecta (10). Existe información científica que demuestra que existe una desregulación de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias en los pacientes con TDM y que los niveles de biomarcadores inflamatorios se encuentran aumentados en aquellos pacientes con ideación y comportamiento suicida. Por lo tanto, se podría sugerir que el incremento de los valores de proteína C reactiva se asociaría al comportamiento suicida en los pacientes con TDM y formarían parte del andamiaje fisiopatológico del mismo.

En un trabajo científico publicado en 2017 donde se evaluó la asociación entre los valores de PCR y la severidad de la depresión en 231 pacientes con TDM se determinó que los niveles elevados de PCR se asociaban en forma significativa ($p=0,02$) con la severidad de la sintomatología depresiva (medida con la escala MADRS), siendo más significativa

Gráfico 2

Causas de incremento de valores plasmáticos de la proteína C reactiva



HTA= hipertensión arterial, ICC= insuficiencia cardíaca congestiva, HVI= hipertrofia ventricular izquierda.

en las mujeres. Asimismo, entre las mujeres se observó que los niveles aumentados de PCR se asociaban con el aumento de la severidad de los síntomas cognitivos y la suicidabilidad (15). Por otro lado, un estudio sugiere que la determinación de los valores séricos de PCR puede ser un marcador de rasgo para vulnerabilidad suicida en pacientes con depresión con antecedentes de intentos de suicidio (18). En un metaanálisis reciente que incluyó 2.108 sujetos se compararon los niveles plasmáticos de PCR en pacientes depresivos suicidas y no suicidas, como así también, en pacientes depresivos suicidas vs sujetos sanos (grupo control). En este trabajo se evidenció que los niveles periféricos de PCR en los pacientes deprimidos suicidas se encontraban significativamente aumentados en comparación con los pacientes deprimidos no suicidas y el grupo control (10). Estudios proteómicos demostraron que los niveles periféricos de PCR se encontraban significativamente elevados en pacientes con TDM e intencionalidad suicida en comparación con pacientes no suicidas (10, 19). Además, se ha observado que en pacientes que presentaron un accidente cerebrovascular (ACV) los valores plasmáticos de PCR fueron elevados cuando se evidenciaba la presencia de un síndrome depresivo en comparación con aquellos pacientes que no tenían depresión (19).

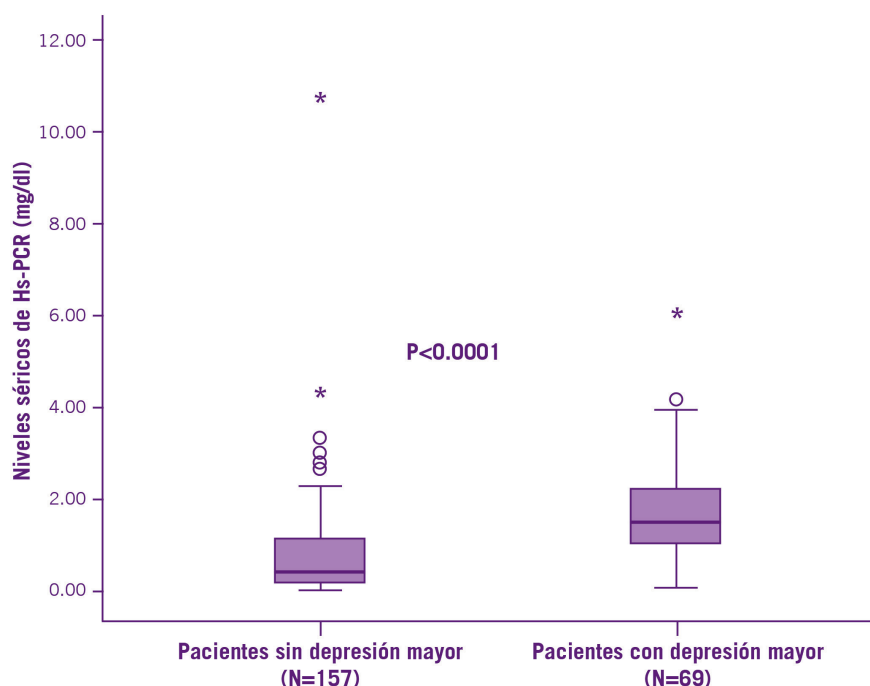
Depresión en el adulto mayor

En relación con la depresión en el adulto mayor (AM), se estima que el 12-14% de los gerontes que viven en una ins-

titución comunitaria presentan depresión, siendo entre el 27 al 39% de ellos sintomáticos (20, 21). Cabe destacar que los síntomas depresivos en este grupo etario suelen afectar la calidad de vida, el funcionamiento global, aumentar el riesgo de morbilidad y generar una resistencia al uso de fármacos antidepresivos (20, 21). La depresión en el AM podría explicarse con la teoría biológica de la inflamación, siendo la PCR y la interleuquina 6 (IL-6) los indicadores inflamatorios mayormente involucrados. Asimismo, la PCR es un marcador de riesgo cardiovascular, entre ellos de enfermedad cardiovascular (ECV) y coronaria. Al mismo tiempo, la enfermedad coronaria es un factor de riesgo de depresión en el AM. Un trabajo analizó la relación entre los niveles de PCR en hombres con enfermedad coronaria (EC) y el desarrollo de síntomas depresivos en la vejez (21). Se observó que los hombres con EC estable en la mediana edad con valores elevados de PCR se asociaban a un riesgo aumentado entre 2 a 3 veces de desarrollar síntomas depresivos a los 20 años, siendo este hecho más marcado en aquellos sujetos que presentaban niveles consistentemente aumentados de PCR al momento basal y a los 2 años de seguimiento. Además, se observó que los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de depresión sin diagnóstico de EC presentaron niveles elevados de citoquinas, PCR e interleuquinas (IL-1, IL-6) (21). Por otro lado, en una revisión bibliográfica se evidenció una relación prospectiva entre los valores plasmáticos de PCR y el desarrollo de depresión en pacientes mayores de 50 años que vivían en instituciones comunitarias. Además de los valores de PCR, se demostró

Gráfico 3

Se observan valores plasmáticos de PCR elevados en pacientes con depresión + ACV en comparación de pacientes sin depresión.



Modificado de Yang Y y col. Sci Rep. 2016, 6: 32882.

que los niveles de IL-6 también se asociaron a sintomatología depresiva en este grupo de pacientes (20). Dentro de las hipótesis que explican la asociación entre los valores aumentados de PCR y la depresión en la vejez se incluyen diversos protagonistas: el efecto de las citoquinas sobre los niveles de las monoaminas, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) y la irrigación vascular en el cerebro (21). Sin embargo, en un metaanálisis del año 2018, se evidenció que los pacientes mayores con depresión presentaban solamente niveles plasmáticos de IL-6 e IL-1 β elevados, mientras que los pacientes con depresión y enfermedad de Alzheimer solamente tenían concentraciones aumentadas de IL-6 (22). Cabe destacar que en estos 2 grupos de pacientes no se observó elevación de los valores plasmáticos de PCR.

Conclusiones

La determinación de los valores plasmáticos de PCR es de utilidad para determinar el estado inflamatorio de los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo cardiovascular: enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular establecida, dislipemias, hipertensión arterial, etc. Teniendo en cuenta que es bien conocido que el TDM se asocia con

un estado inflamatorio, sería una buena medida desde la perspectiva preventiva la determinación de los valores plasmáticos de PCR durante el proceso diagnóstico del síndrome depresivo, como así también, durante su seguimiento clínico y farmacológico. Además, sería de buena práctica que el médico especialista en Psiquiatría realice un tamizaje de los marcadores de inflamación, no solo en términos de evaluación clínico-psiquiátrica, sino para estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo cardiometabólico.

Por otro lado, teniendo en cuenta que actualmente no existe un acuerdo o sugerencias provenientes de guías/consensos de la especialidad ni la validación de la determinación de PCR en forma habitual como un marcador de pronóstico, terapéutico o de riesgo de suicidabilidad en pacientes con depresión, es importante tener presente su importancia como parte de una evaluación integral de los pacientes adultos, especialmente aquellos con riesgo cardiovascular. Asimismo, no existen actualmente propuestas de evaluación de la PCR como marcador en pacientes con depresión o riesgo de desarrollarla, al estilo de las evaluaciones poblacionales históricas a largo plazo (por ejemplo, el estudio prospectivo de cohortes Framingham).

Bibliografía

- 1. MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [updated 2021 Jan 31]. C-reactive protein.
- 2. Chamberlain S, Cavanagh J, et al. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *British Journal of Psychiatry*. 2019, 214: 11-19.
- 3. Sproston N, Ashworth J. Role of C-Reactive Protein at Sites of inflammation and infection. *Frontiers on Immunology*. 2018, 9: 754.
- 4. Macintyre S, Samols D, Dailey P. Two carboxylesterases bind C-reactive protein within the endoplasmic reticulum and regulate its secretion during the acute phase response. *J Biol Chem*. 1994, 269:24496-503.
- 5. Kingsley A, Jones V. Diagnosing wound infection: the use of C-reactive protein. *Wounds UK*. 2008, 4:32-46.
- 6. Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res*. 2001, 24:163-76.
- 7. Fond G, Micoulaud-Franchi JA, et al. Abnormal C-reactive protein blood levels as a specific biomarker of major depression and non-remission under antidepressants in schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020, 97: 109800.
- 8. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers and why it matters. *Brain, Behavior and Immunity*. 2018, 70: 61-75.
- 9. Halaris Angelos. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. *Current Topics of Behavioral Neurosciences*. 2016, doi: 10.1007/7854_2016_28.
- 10. Chen X, Pu J, et al. Increased C-reactive protein concentrations were associated with suicidal behavior in patients with depressive disorders: a meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2020, 292: 113320.
- 11. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Fifth Edition. American Psychiatric Association (APA). 2013
- 12. Wium-Andersen MK, Orsted D, Nielsen S, et al. Elevated C-reactive protein level, psychological distress and depression in 73131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013, 70: 176-184.
- 13. Kraus C, Kadriu B, et al. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*. 2019, 9: 127.
- 14. Maes M, Bosmans E, Suy E, et al. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 p and soluble interleukin-2 receptor production *Acta Psychiatr Scand*, 84 (1991), pp. 379-386.
- 15. Köhler-Forsberg O, Buttenschön H, et al. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain, Behavior and Immunity*. 2017, 62: 344-350.
- 16. Osimo E, Baxter L, et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological Medicine*. 2019, 49: 1958-1970.
- 17. Jha M, Minhajuddin A, Gadad B, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED Trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017, 78: 105-113.
- 18. Courtet P, Jaussent I, Genty C, et al. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *European Neuropsychopharmacology*. 2015, 25: 1824-1831.
- 19. Yang Y, Chen J, Liu C, et al. The extrinsic coagulation pathway: a biomarker for suicidal behavioral in major depressive disorder. *Sci Rep*. 2016, 6: 32882.
- 20. Smith K, Au B, et al. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*. 2018, 102: 109-132.
- 21. Ravona-Springer R, Lutski M, et al. C-reactive protein in midlife is associated with depressive symptoms two decades later among men with coronary heart disease. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2020, 74: 226-233.
- 22. Ng A, Tam W, Zhang M, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2018, 8: 1-12.

Dra. María Florencia Iveli

Doctora en medicina, Universidad Nacional de La Plata (UNLP).
Especialista en psiquiatría infanto-juvenil-Epsire. La Plata (Equipo especializado en psico-farmacología infantojuvenil y reproductiva).

Fecha de recepción: x de 2022

Fecha de aceptación: x de 2022

Pródromo de trastorno bipolar pediátrico. Clínica y tratamiento

Resumen

El trastorno bipolar pediátrico (TBP) es una patología grave que posee sintomatología que se distingue de las presentadas en la población adulta. Sin embargo, los criterios diagnósticos utilizados en el último Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM 5) no hacen distinción por grupo etario (3, 4). Distintos autores estiman un retraso en el diagnóstico del trastorno bipolar (TB) de aproximadamente 9 años, posiblemente a consecuencia de una sintomatología prodrómica inespecífica y alta comorbilidad (11). Por otro lado, la identificación de pacientes de alto riesgo y de manifestaciones subsindrómicas permite la implementación de intervenciones tempranas las cuales están dirigidas a mejorar la morbimortalidad de este trastorno (14).

Si bien existe cierto consenso en cuáles son los factores de riesgo implicados, la identificación del estadio prodrómico es más discutido posiblemente debido a su inespecificidad. Por otro lado, existe una notable carencia en la evidencia científica que permita indicaciones farmacológicas seguras y efectivas (16).

El presente trabajo es una revisión narrativa que tiene como objetivo analizar los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas del pródromo del TBP y actualizar sobre las intervenciones tempranas farmacológicas.

Palabras clave

Población infantojuvenil – Trastorno bipolar – Pródromo – Tratamiento.

Iveli MF. "Pródromo de trastorno bipolar pediátrico. Clínica y tratamiento". *Psicofarmacología* 2022;130:26-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una patología crónica y grave que posee una prevalencia de vida de 2,1% (1, 2). A pesar de que, según el Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM 5), el desarrollo de la enfermedad suele ser cerca de los 20 años, aproximadamente un tercio los pacientes comienzan su sintomatología en la infancia (5%) y en la adolescencia (28%) (3, 4, 5).

Si bien en la actualidad existe un amplio consenso sobre la existencia del trastorno bipolar pediátrico (TBP) el debate en relación con su diagnóstico se remonta a medio siglo. Este, ha estado impulsado por un grupo de investigadores con una posición conservadora que apoyan la necesidad de que los niños diagnosticados con TB cumplan con los mismos criterios que los aplicados en los adultos, es decir, con episodios sintomáticos claros y diferenciados del nivel de funcionamiento premórbido y otro grupo más liberal el cual incluye como manifestaciones de manía la inducción medicamentosa, las manifestaciones subsindrómicas en presencia de factores de

alto riesgo, la irritabilidad severa y las crisis de agitación, sin el requerimiento de episodios delimitados. Por otro lado, estos últimos proponen la reconceptualización de los síntomas maníacos pediátricos, modificación en la que no todos acuerdan (6).

La idea de que la población pediátrica con TB posee una sintomatología específica se remonta al año 1995 cuando el grupo de trabajo de Geller publicó un artículo en donde se hipotetizó sobre el ciclado ultradiano en niños caracterizado por períodos cortos de manía y depresión alternados en un mismo día (7). En ese mismo año, Wozniak y colaboradores reportaron que el 16% de los niños prepuberales con diagnóstico de manía presentaban una sintomatología crónica con irritabilidad sin euforia y el 98% tenían comorbilidad con trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) (8). Estos dos artículos fueron aceptados como modelos clínicos de TBP, el ciclado ultradiano de Geller fue descrito como fenotipo estrecho y la irritabilidad crónica como fenotipo amplio. Este último, en el año 2009, fue redefinido por Leibenluft como severa disregulación en el humor que, luego de ser despojado de las manifestaciones atenuadas de manía, fue incluido en el

DSM 5 como trastorno de desregulación disruptiva del estado del ánimo (DMDD) (9). Este nuevo diagnóstico, inicialmente incluido con la finalidad de disminuir el sobrediagnóstico de TBP, generó posiciones encontradas que se vieron reflejadas en una disparidad tanto en su utilización como en la prevalencia de TBP (9). Por ejemplo, una revisión que incluyó cinco estudios internacionales de hijos de padres con diagnóstico de TB concluyó que la edad de inicio del TBP según los estudios realizados en Estados Unidos era en la pubertad, mientras que en el resto de los países era entre la adolescencia tardía y la adultez. Posiblemente esta diferencia esté relacionada con la mayor propensión de los psiquiatras norteamericanos de reconocer al ciclado ultradiano y episodios maníacos menores a cuatro días como el inicio del TBP (10).

Actualmente, los criterios diagnósticos del DSM 5 son los mismos que los utilizados en la población adulta. Esto, continúa generando controversia y en particular con respecto a los niños prepuberales en donde algunos autores resaltan una sintomatología específica (11). Por otro lado, es habitual que estos niños, al no cumplir con los criterios diagnósticos del DSM 5 para TB tipo I o II, sean incluidos en la categoría de TB no especificado. Se ha reportado que en el 80% de los casos lo que determina la categoría de no especificado es la falta en el cumplimiento de los tiempos requeridos de los episodios a pesar de poseer síntomas distintivos de manía, habitualmente asociada a depresión, trastorno de conducta y TDAH (12).

Distintos autores estiman un retraso en el diagnóstico del TB de aproximadamente 9 años, posiblemente a consecuencia de una sintomatología prodrómica inespecífica (11). Por otro lado, la demora en la implementación de un tratamiento adecuado se asocia a mayor deterioro funcional, menor respuesta farmacológica y aumento en el riesgo de suicidio (13). Se ha reportado que entre el 25 al 50% de los pacientes con TB van a tener al menos un intento de suicidio a lo largo de su vida, siendo la mortalidad asociada al suicidio del 8,6 al 18,9% (12).

El pródromo es definido como el período sintomático que precede al primer episodio maníaco o hipomaniaco el cual puede durar desde semanas a años. Las discrepancias en sus manifestaciones clínicas, así como la escasez en su investigación reflejan la poca evidencia en su tratamiento imposibilitando así la posibilidad de una intervención temprana. Esto es particularmente relevante en la infancia y adolescencia, etapas críticas del desarrollo psicológico, de la inserción educativa, ocupacional y en donde las manifestaciones disruptivas de este trastorno son discapacitantes (14).

En el siguiente trabajo se revisarán los síntomas prodrómicos y los factores de riesgos asociados al TBP, así como la evidencia científica relacionada a las intervenciones farmacológicas tempranas.

Manifestaciones clínicas del TBP en estadio prodrómico

Uno de los mayores obstáculos para la identificación del estadio prodrómico del TBP, particularmente en la etapa pre-

puberal, es la complejidad fenomenológica asociada a sintomatología inespecífica. Si bien el DSM 5 no distingue sus criterios diagnósticos entre la población adulta y pediátrica, los jóvenes con TB I difieren de los adultos en las manifestaciones prodrómicas, la presentación sintomática una vez desarrollado el trastorno, las características del ciclado y el funcionamiento interepisódico (5).

Como es habitual en la psiquiatría infanto-juvenil, los síntomas se encuentran determinados por los cambios que el niño experimenta a lo largo de su desarrollo. Por lo tanto, la identificación de los síntomas está condicionada tanto por la capacidad de introspección del niño, así como por la interpretación del psiquiatra de las manifestaciones comportamentales en función a las esperadas para su edad cronológica. Por ejemplo, la euforia y la grandiosidad son dos de los síntomas más importantes para definir la manía, manifestaciones no siempre claras de ser identificadas en niños pequeños y aún más en los que poseen trastornos comórbidos como TDAH, trastornos de conducta y dificultades de aprendizaje (10).

Correll y colaboradores, utilizando la entrevista estructurada *Bipolar Prodrome Symptoms Scale-Retrospective*, evaluaron la prevalencia de la sintomatología prodrómica en jóvenes con diagnóstico reciente de TB I y TB II. Encontraron una importante prevalencia de sintomatología depresiva y síntomas asociados a manía como humor depresivo 54%, anhedonia 40%, insomnio 36%, sentimientos de inutilidad 33%, irritabilidad 61%, aumento de la energía 50% y agitación psicomotriz 48%. Por otro lado, la sintomatología inespecífica era la más predominante, incluida una disminución del rendimiento 65%, labilidad afectiva 58%, furia desmedida 48%, aislamiento social 44% y ansiedad 42% (15). Por otro lado, algunos autores resaltan que la dificultad en la delimitación de los estados en la fase prodrómica está asociada a que la irritabilidad es un síntoma inespecífico que puede presentarse tanto en la depresión, en la manía, en los episodios mixtos como en otros trastornos de la psicopatología infantojuvenil (5). Por ejemplo, Stringaris y colaboradores observaron que, de 84 jóvenes con irritabilidad no episódica, durante un seguimiento de dos años, solo uno desarrolló manía. Coincidentemente, estudios longitudinales apoyan que la irritabilidad crónica se asocia al desarrollo de depresión unipolar y trastorno de ansiedad y no al desarrollo de TB en la adultez, distinción que respalda la inclusión del DMDD en el DSM 5 (16).

En un estudio retrospectivo en donde se analizaron 52 pacientes de entre 7 a 21 años (media 16,2 $\pm$ 2,8) con diagnóstico de TB I, se reportó una duración promedio de al menos la presencia de un síntoma prodrómico de moderada severidad de 18,8 $\pm$ 19,2 (95% CI:13,4- 24,2) meses, cuando se definió como punto de corte por lo menos dos a tres síntomas moderados la duración fue de 12,6 $\pm$ 16,8 (95% CI:8,0-17,3) y 10,3 $\pm$ 14,4 (95% CI:6,3-14,4) meses, respectivamente. El 59,3% de estos pacientes presentaron un inicio de la sintomatología gradual con un lento deterioro mientras que el 28,8% si bien tuvo un desarrollo prodrómico gradual experimentó un rápido deterioro. Solo el 11,5% pre-

sentó tanto un desarrollo sintomático como un deterioro rápido. Por otro lado, los síntomas prodrómicos más frecuentes, presentes en más del 40% de los pacientes, fueron: asociado a la psicopatología general (deterioro en el rendimiento escolar o laboral, cambios bruscos del humor y labilidad afectiva, enojos desmedidos, aislamiento social, ansiedad y nerviosismo), a la manía (irritabilidad, enojos, taquipsiquia, aumento de la energía y actividad, verborragia y conductas de riesgo), a la manía/depresión (distractibilidad, inatención, agitación psicomotriz), depresión (humor deprimido, anhedonia) y en la superposición de los dominios depresivo-maniaco-psicótico (dificultad en pensar con claridad). Sin embargo, la emergencia de síntomas como taquipsiquia, aumento de la energía y verborragia observados en el 59,6%, 50% y 42,3% de los pacientes respectivamente fueron identificados como marcadores más específicos de la emergencia de bipolaridad (15).

Los niños con síntomas atenuados de manía, que son diagnosticados como TB no especificado poseen un alto riesgo de desarrollar TB tipo I o tipo II. Por ejemplo, el estudio naturalístico *Course and Outcome of Bipolar Youth* (COBY) mostró que, en el plazo de 5 años el 45% de los jóvenes con diagnóstico de TB no especificado desarrollaron TB I o II, el 41% permaneció con el mismo diagnóstico y el 14% presentó remisión total o parcial (17). Dada esta evolución, algunos autores identifican al TB no especificado como el estadio final del pródromo motivo por el cual este grupo de pacientes se incluyen en los ensayos clínicos de intervenciones tempranas (18).

Es de destacar que si bien el reconocimiento de los factores de riesgo y de los síntomas tempranos, así como la identificación precoz del TBP son fundamentales para la implementación de un tratamiento adecuado, tanto el subdiagnóstico como el sobrediagnóstico de esta patología pueden generar daño iatrogénico asociado a la farmacoterapia inapropiada y al impacto psicológico y social que genera el diagnóstico (9).

Factores de riesgo

Tanto el reconocimiento de las manifestaciones tempranas como de los factores de riesgo son fundamentales para advertir sobre una potencial conversión a TBP. Las dos patologías más frecuentes que preceden la manía y habitualmente son diagnosticadas incorrectamente o tratadas inapropiadamente son el TDAH y los trastornos del humor prepuberales. Existiendo en estos últimos una tasa de conversión a TBP del 20 al 30% (12). En el caso del episodio depresivo algunas características se asociarían a un mayor riesgo de desarrollo de TB como el inicio agudo, el aumento de peso, la irritabilidad, los síntomas psicóticos, el retraso psicomotor severo y la hipomanía inducida por medicación (16).

Si bien el TDAH es frecuente en aquellos pacientes con TBP, es de destacar que solo un pequeño porcentaje de los pacientes diagnosticados con TDAH desarrollarán un TB. Sin embargo, el TDAH asociado a síntomas de trastornos del humor, hipersexualidad, enlentecimiento psicomotor, desarrollo temprano de sintomatología psicótica en trastornos afectivos,

insomnio, energía extrema y labilidad afectiva son importantes indicadores de inicio temprano de TBP (12).

Los factores de riesgo son condiciones o eventos, biológicos, ambientales, comportamentales, emocionales, cognitivos y psicológicos que aumentan la probabilidad de desarrollar TB. Dado que no son considerados parte de la evolución sintomática de la patología no deben incluirse como criterios diagnósticos (5). Sin embargo, la identificación de individuos de alto riesgo de desarrollar TBP es fundamental para posibilitar una intervención temprana. Es decir, poder ofrecerle al paciente una amplia variedad de tratamientos, tan pronto como sea posible que eviten o demoren el desarrollo del trastorno, así como, en el caso de poseer síntomas, que sean apropiados para el estadio que se encuentre transitando y para su edad (19). Para ello, se han propuesto distintas estrategias para identificar síntomas prodrómicos como el estudio de hijos de pacientes con trastorno bipolar, seguimiento de pacientes con patologías frecuentemente comórbidas con trastorno bipolar como el TDAH y el trastorno de conducta o que muchas veces preceden el trastorno bipolar como el trastorno depresivo, así como el seguimiento de pacientes con síntomas atenuados de manía (15).

La ausencia de marcadores confiables de la enfermedad y de la falta de información sobre la presencia y el tiempo de la sintomatología prodrómica ha limitado el desarrollo de intervenciones tempranas. Incluso, existe un desconocimiento sobre quién (paciente, padres, docentes, pares) es más probable que detecte los síntomas prodrómicos y pueda informar rápidamente para, de esta manera, poder intervenir con estrategias como la psicoeducación (15).

Los factores de riesgo asociados son: familiares de primer grado con trastorno bipolar, manifestaciones clínicas sub-sindrómicas de espectro bipolar, patologías comórbidas frecuentes como ansiedad, cambios en el sueño y TDAH, rasgos temperamentales, uso de sustancias, uso de antidepresivos y factores ambientales como abuso sexual infantil, maltrato y disfunción familiar (14).

Si bien existe un amplio conocimiento sobre los factores de riesgo de trastorno bipolar, poco se sabe sobre cuáles son los factores que específicamente aumentan el riesgo de conversión a manía (14). Por otro lado, estudios longitudinales prospectivos realizados en cohortes de población general de niños y adolescentes han identificado que los síntomas hipomaníacos transitorios y autolimitados pueden ser parte del desarrollo normal y por sí solos no predicen trastorno bipolar u otra patología psiquiátrica. Sin embargo, la persistencia de éstos, especialmente cuando se encuentran asociados a alguna patología comórbida o la exposición a situaciones de estrés, puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de psicopatología (20). Un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con inicio de manía en la edad adulta, reportó que el 93% poseían un diagnóstico previo en la infancia o adolescencia que incluía trastorno de conducta, trastorno oposicionista desafiante y trastorno depresivo, pero no de manía (21).

Poseer un familiar de primer grado con TB es un fuerte factor de riesgo ya que su heredabilidad, según reportes de

estudios realizados en gemelos y familiares de primer grado, oscila entre el 40-70%. Incluso, los jóvenes con trastorno depresivo tienen mayor probabilidad de desarrollar un TB I si tienen antecedentes familiares de TB (50% vs. 10%). Por otro lado, los hijos de padres bipolares tienen mayor riesgo de desarrollar algún trastorno psiquiátrico y no necesariamente TB (5). Estudios prospectivos de pacientes considerados de alto riesgo de desarrollar TBP con al menos un padre con diagnóstico de TB I, revelan una prevalencia del 14% de hijos con sintomatología de espectro bipolar (20). En un amplio estudio poblacional (n=2,7 millones) se demostró que el riesgo de desarrollo de TB a la edad de 52 años era de 0,48% en individuos sin antecedentes familiares, del 4,4% en aquellos con un padre afectado y del 25% en los que poseían ambos padres con diagnóstico de TB (22).

Akiskal y colaboradores realizaron un estudio prospectivo con seguimiento de 3 años en un grupo de jóvenes admitidos en su servicio y cuyos padres eran BP. Aquellos que desarrollaron TB presentaron ansiedad, síntomas afectivos atenuados y dificultades del comportamiento previo al desarrollo del TB. La primera alteración del humor fue con polaridad depresiva y ocurrió previo a la adolescencia mientras que los que presentaron episodios mixtos y sintomatología psicótica tuvieron un inicio puberal (16). Por otro lado, en un estudio longitudinal realizado en una cohorte de hijos de pacientes con TB, el TB típicamente debutó como trastorno depresivo en la adolescencia, presentándose el primer episodio maníaco a los 4,9 años (3,3 ES) (20).

Duffy y colaboradores describieron una cronología en el desarrollo sintomático de 2017 hijos de padres con TB que también desarrollaron la misma patología. Reportaron que aproximadamente el 71% de los niños siguieron una cronología caracterizada por: en el estadio prepuberal síntomas no afectivos como alteraciones en el sueño y trastorno de ansiedad, en la pubertad presentaron síntomas inespecíficos del humor, a mediados de la adolescencia episodios depresivos recurrentes y, finalmente el primer episodio maníaco o hipomaniaco ocurrió con años de posterioridad (16).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con TB poseen antecedentes de traumas severos y abuso en la niñez. En estudios retrospectivos y prospectivos de pacientes ambulatorios, el abuso sexual infantil se ha asociado a un desarrollo temprano de TBP, mayor frecuencia de comorbilidades, mayor severidad sintomática e ideación suicida junto con una menor respuesta al tratamiento. No obstante, estos acontecimientos no pueden considerarse ni necesarios ni suficientes para el desarrollo del TBP (16). Por otro lado, se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes con TB desarrollará abuso de sustancias o dependencia de estas, comorbilidad con impacto en el pronóstico del TBP. A su vez, estudios en hijos de pacientes con TB han reportado que el abuso de sustancias es un factor de riesgo para desarrollar TB (16).

Intervención farmacológica temprana

La intervención temprana hace referencia a un proceso de

detección de pacientes de alto riesgo y de aquellos con síntomas incipientes para proveer de abordajes terapéuticos en un estadio precoz de la enfermedad mejorando su pronóstico. Se ha reportado que el funcionamiento cognitivo y global se encuentra preservado en el estadio prodromico del TBP y que declina a partir del primer episodio maníaco. Por lo tanto, es imperativo para el pronóstico intervenir tan pronto como sea posible (23).

A pesar de que las intervenciones psicológicas, la terapia cognitiva comportamental y la psicoeducación han demostrado efectividad en los estadios iniciales del TB, en este artículo revisaremos únicamente las opciones de tratamiento farmacológico (16).

Si bien existe una falta de evidencia científica que permita la elección de una farmacoterapia racional en la población de alto riesgo, es habitual que los niños se encuentren medicados con una gran variedad de fármacos muchos de los cuales son inadecuados. A su vez, la demora del tratamiento específico del TBP se asocia a mayor sintomatología depresiva y menor tiempo de eutimia en la adultez (24).

Son pocos los estudios que analizan las intervenciones farmacológicas en el estadio prodromico del TB. Por otro lado, en cuanto a su metodología algunos son ensayos abiertos y otros no excluyen pacientes como comorbilidad (14).

La eficacia del litio fue evaluada en un estudio aleatorizado doble ciego comparado con placebo con seguimiento a 6 semanas que incluyó 30 niños prepuberales con trastorno depresivo mayor y alto riesgo de conversión a TBP. En este estudio el litio no demostró ser más efectivo que el placebo (25).

Por otro lado, el efecto del valproato en monoterapia fue evaluado en un estudio abierto de 12 semanas en 24 niños con al menos un familiar de primer grado con TB, trastorno afectivo o TDAH, reportándose una mejoría significativa en el 78% de los participantes (26). Sin embargo, en un estudio aleatorizado controlado con seguimiento de cinco años en donde se evaluó el divalproato de sodio en comparación con placebo en 56 jóvenes con ciclotimia o TBP no especificado con al menos un padre biológico con TB no mostró respuesta estadísticamente significativa (18).

El efecto de la quetiapina fue evaluado en un ensayo clínico abierto utilizando dosis flexibles (300 a 600 mg/día) con seguimiento a 12 semanas en 20 adolescentes con síntomas afectivos insuficientes para el diagnóstico de TBP y un familiar de primer grado con TB, reportó una respuesta del 87% (27).

Un grupo de expertos, reconociendo la poca evidencia y falta de recomendaciones para el abordaje de pacientes con fenotipos de alto riesgo, propusieron un algoritmo de tratamiento para un grupo de pacientes (n=40) el cual fue evaluado por el plazo de un año. Al inicio del estudio, el 62,5% de los participantes se encontraba recibiendo al menos un fármaco, plan que fue modificado en función de los requerimientos del paciente y al protocolo preestablecido. Se indicaron antidepresivos en pacientes con síntomas de ansiedad o depresión, estimulantes en pacientes con TDAH y antipsicóticos o estabilizantes en pacientes con TB no especificado. Dentro de los fármacos más comúnmente prescritos se encontraron los antipsicóticos (77%), seguido de los estimulantes (47,1%), los

estabilizantes del humor (44,8%), antidepresivos (27,6%) y por último ansiolíticos (4%), siendo frecuente la polifarmacia. Por otro lado, es de destacar que en este estudio ningún paciente experimentó conversión a la manía con la utilización de antidepresivos o estimulantes tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos (24). A pesar de estos resultados, muchos autores sugieren evitar los fármacos como los antidepresivos en aquellos pacientes con alto riesgo de TBP por el aumento del riesgo de la conversión a la manía (28).

Conclusión

Si bien el estadio prodrómico del TBP posee una sintomatología inespecífica, es distinguible de la observada en la pobla-

ción adulta por lo que es necesaria la revisión de los métodos de diagnóstico los cuales deben tener una lectura integral que considere las particularidades del desarrollo infantil. Por otro lado, si bien existe un amplio consenso en cuanto a los factores de riesgo de TBP, la sintomatología prodrómica aún reviste dificultades en su identificación. No obstante, la misma suele ser disfuncional y requerir de intervención farmacológica.

Existe una escasez en los ensayos clínicos que permitan analizar la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos en estadios precoces del TBP. Por lo tanto, es necesario ampliar el estudio y seguimiento de los pacientes pediátricos de alto riesgo que permitan aplicar estrategias de intervención temprana basadas en la evidencia científica y así marcar la diferencia en la morbilidad de estas poblaciones.

Bibliografía

1. Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R., Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, Article 18008.
2. Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar de Pablo, G., ... & Fusar-Poli, P. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular psychiatry*, 27(1), 281-295.
3. Saxena, K., Kurian, S., Saxena, J., Goldberg, A., Chen, E., & Simonetti, A. (2020). Mixed states in early-onset bipolar disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 43(1), 95-111.
4. Kowatch, R. A. (2016). Diagnosis, phenomenology, differential diagnosis, and comorbidity of pediatric bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77 Suppl E1(-Suppl E1).
5. Hauser, M., & Correll, C. U. (2013). The significance of at-risk or prodromal symptoms for bipolar I disorder in children and adolescents. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(1), 22-31.
6. Duffy, A., & Carlson, G. A. (2013). How does a developmental perspective inform us about the early natural history of bipolar disorder?. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 22(1), 6.
7. Geller, B., Sun, K., Zimmerman, B., Luby, J., Frazier, J., & Williams, M. (1995). Complex and rapid cycling in bipolar children and adolescents: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 34, 259-268.
8. Wozniak, J., Biederman, J., Kiely, K., Ablon, J. S., Faraone, S. V., Mundy, E., & Mennin, D. (1995). Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34, 867-876.
9. Parry, P., Allison, S., & Bastiampillai, T. (2019). The geography of a controversial diagnosis: a bibliographic analysis of published academic perspectives on 'paediatric bipolar disorder'. *Clinical child psychology and psychiatry*, 24(3), 529-545.
10. Duffy, A., Vandeley, C., Heffer, N., & Preisig, M. (2017). The clinical trajectory of emerging bipolar disorder among the high-risk offspring of bipolar parents: Current understanding and future considerations. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5, Article 37.
11. Serra, G., Uchida, M., Battaglia, C., Cansini, M. P., De Chiara, L., Biederman, J., Vicari, S., & Wozniak, J. (2017). Pediatric mania: The controversy between euphoria and irritability. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 41(S1), S224-S225.
12. Pavuluri, M. N. (2010). Effects of early intervention on the course of bipolar disorder: theories and realities. *Current psychiatry reports*, 12(6), 490-498.
13. Pfennig, A., Leopold, K., Martini, J., Boehme, A., Lambert, M., Stamm, T., ... & Bauer, M. (2020). Improving early recognition and intervention in people at increased risk for the development of bipolar disorder: study protocol of a prospective-longitudinal, naturalistic cohort study (Early-BipoLife). *International Journal of Bipolar Disorders*, 8(1), 1-14.
14. Lambert, M., Niehaus, V., & Correll, C. (2016). Pharmacotherapy in children and adolescents at clinical-high risk for psychosis and bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*, 49(06), 229-244.
15. Correll, C. U., Hauser, M., Penzner, J. B., Auther, A. M., Kafantaris, V., Saito, E., ... & Cornblatt, B. A. (2014). Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar disorders*, 16(5), 478-492.
16. Benarous, X., Consoli, A., Milhiet, V., & Cohen, D. (2016). Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(3), 217-233.
17. Axelson, D. A., Birmaher, B., Strober, M. A., Goldstein, B. I., Ha, W., Gill, M. K., Keller, M. B. (2011). Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(10), 1001-1016.
18. Findling, R. L., Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., McNamara, N. K., Stansbrey, R. J., Gracious, B. L., Calabrese, J. R. (2007). Double-blind, placebo-controlled trial of divalproex monotherapy in the treatment of symptomatic youth at high risk for developing bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(5), 781.
19. Addington J (2007) The promise of early intervention. *Early Intervention in Psychiatry*, 1, 294-307.
20. Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S., & Grof, P. (2014). The developmental trajectory of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 204, 122-128.
21. Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M., & Poulton, R. (2002). Evidence for early-childhood, pandevelopmental impairment specific to schizophreniaiform disorder: Results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 59, 449-456.
22. Gottesman, I. I., Laursen, T. M., Bertelsen, A., & Mortensen, P. B. (2010). Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Archives of General Psychiatry*, 67, 252-257.
23. Ratheesh, A., Berk, M., Davey, C. G., McGorry, P. D., & Cotton, S. M. (2015). Instruments that prospectively predict bipolar disorder—a systematic review. *Journal of affective disorders*, 179, 65-73.
24. Schneek, C. D., Chang, K. D., Singh, M. K., DelBello, M. P., & Miklowitz, D. J. (2017). A pharmacologic algorithm for youth who are at high risk for bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 27(9), 796-805.
25. Geller, B., Cooper, T. B., Zimmerman, B. et al. Lithium for prepubertal depressed children with family history predictors of future bipolarity: a double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 1998; 51: 165-175
26. Chang, K. D., Dienes, K., Blasey, C., Adelman, N., Ketter, T., & Steiner, H. (2003). Divalproex monotherapy in the treatment of bipolar offspring with mood and behavioral disorders and at least mild affective symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(8), 936-942.
27. DelBello, M. P., Adler, C. M., Whitsel, R. M., Stanford, K. E., & Strakowski, S. M. (2007). A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(5), 789.
28. Biederman Joseph, et al (2000) Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 10 (3)185-192.